



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS  
SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE  
NOVIEMBRE"  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA  
RIESGO DE AUMENTO PREMATURO DE  
PROGESTERONA CON ALTA RESPUESTA OVÁRICA  
EN PACIENTES SOMETIDAS A ESTIMULACIÓN  
OVÁRICA CONTROLADA**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA  
DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:

**DRA. GREYS THELMA VASQUEZ RAMIREZ**

ASESOR:

DR. JESÚS DANIEL MORENO GARCIA

Facultad de Medicina



**RPI: 925.2024**

Ciudad de México, Ciudad Universitaria, MARZO  
2025



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**RIESGO DE AUMENTO PREMATURO DE PROGESTERONA CON ALTA RESPUESTA OVÁRICA EN PACIENTES SOMETIDAS A ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA.**

**RPI: 925.2024**

Dr. Arnoldo Raúl Esparza Ávila  
Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dr. Christian Gabriel Toledo Lozano  
Encargado de la Coordinación de Investigación

Dr. José Luis Aceves Chimal  
Encargado de la Coordinación de Enseñanza

Dr. Ignacio Pedro Flores Sánchez  
Jefe del Servicio de Biología de la Reproducción humana

Dr. Jesús Daniel Moreno García  
Profesor Titular del Curso de Biología de la Reproducción humana

Dr. Jesús Daniel Moreno García  
Asesor de Tesis

Dra. Greys Thelma Vasquez Ramirez  
Tesisista

## ***Agradecimientos***

A Dios, quien es forjador de mi camino, y sin Él nada sería posible.

A mi familia, que es el principal cimiento para la construcción de mi vida profesional, por brindarme su comprensión y apoyo incondicional.

A mis amigos, quienes fueron parte de esta aventura y ganas de superación.

<b>I. ÍNDICE</b>	
<b>II. RESUMEN</b> .....	5
<b>III. INTRODUCCIÓN</b> .....	6
<b>IV. ANTECEDENTES</b> .....	6
<b>V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	10
<b>VI. JUSTIFICACIÓN</b> .....	10
<b>VII. HIPÓTESIS</b> .....	10
<b>VIII. OBJETIVOS</b> .....	11
<b>IX. METODOLOGIA</b> .....	11
<b>Diseño del estudio</b> .....	11
<b>Población</b> .....	11
<b>Universo</b> .....	11
<b>Tiempo de estudio</b> .....	11
<b>Tiempo de ejecución</b> .....	11
<b>Grupos de estudio</b> .....	12
<b>Metodología de muestreo</b> .....	12
<b>Tabla de variables</b> .....	12
<b>X. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS</b> .....	13
<b>XI. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES</b> .....	14
<b>XII. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD</b> .....	14
<b>XIII. CONFLICTOS DE INTERÉS</b> .....	14
<b>XIV. INVOLUCRADOS Y RESPONSABILIDADES</b> .....	14
<b>XV. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO</b> .....	14
<b>XVI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	15
<b>XVII. RESULTADOS</b> .....	15
<b>XVIII. DISCUSIÓN</b> .....	18
<b>XIX. CONCLUSIONES</b> .....	19
<b>XX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	20

## II. RESUMEN

### Riesgo de aumento prematuro de progesterona con alta respuesta ovárica en pacientes sometidas a estimulación ovárica controlada.

Vasquez G., Moreno D., Cortez V.

**Introducción:** La elevación anormal de la progesterona en la fase folicular tardía es una complicación que afecta aproximadamente al 38% de los ciclos de FIV. Hay una falta de consenso sobre los niveles de corte apropiados para la progesterona el día de la hCG. Aunque el aumento prematuro de progesterona ocurre en todo tipo de respuestas ováricas. Nuestro estudio tiene como objetivo evaluar el riesgo de aumento prematuro de progesterona en pacientes con alta respuesta ovárica.

**Material y métodos:** Es un estudio de retrospectivo, transversal, comparativo y analítico. La muestra incluyó a todas aquellas pacientes del servicio de Biología de la Reproducción Humana que se hayan sometido a estimulación ovárica controlada en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, del primer semestre de 2015 al primer semestre de 2020 que cumplan con los criterios de selección. El análisis descriptivo se llevó a cabo utilizando las medidas de tendencia central y dispersión, según la prueba de Kolmogórov-Smirnov, para las variables cuantitativas y porcentajes para los datos cualitativos. Y los resultados se presentan en tablas y gráficos. Posteriormente se generó una tabla cruzada y se realizó una prueba de Chi cuadrado de Pearson para comprobar el riesgo de aumento prematuro de progesterona en pacientes con alta respuesta ovárica, además de las otras respuestas ováricas, un valor de  $p < 0.5$  será considerado significativo, Finalmente, se calculará el riesgo relativo para cada tipo de respuesta ovárica. El análisis estadístico se realizará mediante SPSS versión 25 (IBM).

**Resultados:** Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos del número de folículos mayores a 14 mm, la progesterona el día de la hCG, el estradiol, el número de ovocitos recuperados y el índice de progesterona por folículo. No hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a la dosis total de FSH entre todos los grupos. La edad fue significativamente diferente entre los grupos. Las pacientes altas respondedoras tuvieron el nivel más alto de progesterona el día de la hCG. La prueba de chi- cuadrado de Pearson nos mostró una diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $p < .000$ , en tanto la prueba de V de Cramer nos indicó un tamaño de efecto (0.268) respecto al riesgo prematuro de progesterona en pacientes con alta respuesta ovárica. Las pacientes con alta respuesta ovárica tuvieron el mayor riesgo relativo de aumento prematuro de progesterona, con un RR de 1.38.

**Conclusiones:** Las pacientes que presentan alta respuesta ovárica tienen mayor riesgo de aumento prematuro de progesterona en comparación con las otras respuestas.

### Glosario de abreviaturas

FIV: Fertilización in vitro. ICSI: Inyección intracitoplasmática. hCG: Gonadotropina coriónica humana. FSH: Hormona folículo estimulante. SHO: Síndrome de hiperestimulación ovárica. IMC: Índice de masa corporal.

### **III. INTRODUCCIÓN**

La elevación de progesterona en la fase folicular tardía es un fenómeno complejo que afecta del 12 al 38% de los ciclos de fertilización in vitro (FIV)<sup>1</sup>. Hasta hoy existe una falta de consenso sobre los niveles de corte óptimos para la progesterona el día de la hCG, que oscilan entre 0,8 y 2,0 ng/ml. Mientras que el nivel de corte más utilizado es 1,5 ng/ml, como lo sugieren algunos autores<sup>2</sup>.

También hay evidencia de que los niveles de progesterona el día de la hCG tienen una regulación limitada, ya que los niveles más bajos de progesterona también afectan las tasas de nacidos vivos<sup>3</sup>.

Varios autores han abordado los efectos nocivos de la elevación prematura de progesterona en la receptividad endometrial y su impacto en las tasas de embarazo después de una transferencia de embriones frescos<sup>1,4,5</sup>.

Sin embargo, la etiología de la elevación de progesterona en la fase folicular tardía aún es discutible; algunos autores consideran que en un mismo paciente pueden interactuar varios mecanismos<sup>6,7</sup>.

Algunos autores han encontrado que la respuesta ovárica a los protocolos de estimulación está fuertemente relacionada con los niveles de progesterona el día de hCG<sup>8</sup>. Utilizando datos de un gran ensayo controlado aleatorio prospectivo<sup>9</sup>, demostraron que la progesterona de la fase folicular tardía está gobernada por el número de folículos preovulatorios y las concentraciones de LH.

Hasta donde sabemos, ningún estudio aborda el riesgo de aumento prematuro de progesterona en función de la respuesta ovárica<sup>10</sup>. Este estudio retrospectivo evalúa el riesgo relativo de aumento prematuro de progesterona en cada respuesta ovárica.

### **IV. ANTECEDENTES**

Durante la estimulación ovárica controlada (COS), los niveles de progesterona aumentan rápidamente después de la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) que se administra para inducir la maduración final de los ovocitos. Sin embargo, los aumentos prematuros de la hormona luteinizante (LH), causados por las acciones moduladoras de los niveles de estradiol (E2) inducidas por las gonadotropinas, han llevado a una luteinización prematura y a la cancelación de ciclos de tratamiento en pacientes sometidas a fertilización in vitro (FIV). Al suprimir la liberación de gonadotropinas endógenas de la hipófisis, la introducción de agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) ha disminuido la incidencia de picos prematuros de LH y estos agentes ahora se usan de manera rutinaria durante la FIV<sup>11,12,13</sup>.

El aumento prematuro de progesterona durante la fase folicular tardía en los ciclos de FIV estimulados es frecuente a pesar de la administración de agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para suprimir la secreción endógena de LH. Su

prevalencia es difícil de evaluar a partir de estudios históricos, debido a las grandes diferencias en la definición del umbral y en los kits de ensayo <sup>7,14</sup>.

Para suprimir la liberación de gonadotropinas endógenas de la hipófisis, se han aplicado con éxito agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) para disminuir la incidencia de picos prematuros de LH. Sin embargo, la elevación de la progesterona sérica ocurre entre el 5% y el 35% de las mujeres, incluso con la supresión de la LH hipofisaria. Algunos estudios han abordado si el término "luteinización prematura" es apropiado, ya que el aumento prematuro de progesterona ocurre cuando la concentración sérica de LH aún es baja. Por lo tanto, es poco probable que en esta situación se genere una elevación de la progesterona sérica antes de la administración de HCG a través del proceso de luteinización. Se especula que es más probable que sea el resultado de una acumulación de folículos <sup>15</sup>.

### **La progesterona y su papel en la reproducción**

La progesterona es necesaria para que se produzca la gestación, ya que presenta diferentes y numerosos efectos. Al ser una sustancia natural la cual es producida en el ovario después de la ovulación y durante la fase lútea del ciclo menstrual. La progesterona favorece la receptividad endometrial en el útero y si presenta valores insuficientes, el embrión no puede implantarse o aumenta el riesgo de abortos. Además, la progesterona favorece la relajación de la musculatura uterina, promoviendo el inicio del embarazo<sup>16</sup>.

En otras partes del cuerpo como en las mamas, la progesterona prepara para una futura lactancia en caso de gestación. También es en gran parte la responsable de los síntomas más comunes al inicio del embarazo, como el estreñimiento, la somnolencia, fatiga, náuseas entre otros síntomas que presenta la mujer gestante, ya que a su producción en los ovarios se suma la de la placenta, llegando a ser el principal órgano que mantiene el embarazo <sup>16</sup>.

### **Progesterona y reproducción asistida**

Su déficit se asocia a fallo implantatorio, aborto de repetición, y al parto prematuro, por ello, y por la buena tolerancia que presenta, su uso está muy extendido en Medicina Reproductiva y obstetricia.

Por tanto, en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida deben de tener un soporte de progesterona las primeras semanas de gestación, el cual podría llegar extenderse hasta 3 o 4 semanas o incluso en durante todo el embarazo si las pacientes presentaran riesgo de aborto o parto pretermino<sup>17</sup>.

Las disparidades raciales en las técnicas de reproducción asistida demuestran una disminución de los embarazos y de los nacimientos vivos en mujeres afroamericanas, asiáticas y latinas en comparación con las mujeres blancas. Las posibles causas de las disparidades raciales con las técnicas de reproducción asistida incluyen leiomiomas uterinos, enfermedad tubárica, mutación del gen X frágil, obesidad, entorno hormonal, acceso a la

atención, consanguinidad de los padres , deficiencia de vitamina D y estatus socioeconómico<sup>16,17</sup>. Curiosamente, controlar estos posibles factores de confusión en los resultados de las técnicas de reproducción asistida no mejora las disparidades raciales entre los resultados, lo que sugiere otras causas no reconocidas <sup>18</sup>. El nivel de P4 también se ha asociado con una meiosis deficiente en estudios con animales. Los estudios anteriores al uso de análogos de GnRH vincularon la P4 elevada con una maduración deficiente de los ovocitos, una menor recuperación de los ovocitos, fertilización y una calidad reducida del embrión. Sin embargo, los estudios más recientes han relacionado el fenómeno con la receptividad endometrial o la asincronía endometrial, y este manuscrito intentará probar esta teoría<sup>10</sup>.

### **Formas de aplicación**

Existen diferentes formas de aplicación como la vía oral, vaginal, subcutánea o intramuscular. Las presentaciones vienen en forma de perlas de 100mg, 200mg y 400mg.

Entre los efectos secundarios tras la aplicación por vía vaginal es la presencia de comezón, si se administra vía oral las pacientes suelen presentar somnolencia, náuseas, si la administración es vía intramuscular las pacientes presentan intenso dolor en la zona de aplicación además de inflamación, enrojecimiento o moretones. La vía subcutánea tiene menos efectos secundarios a diferencia de la vía intramuscular, por lo cual se considera una de las mejores vías de administración<sup>17</sup>..

Durante un ciclo de reproducción asistida se realiza la determinación de la progesterona de la siguiente manera:

1. En la fase folicular precoz (al inicio del ciclo), para confirmar la inhibición lútea del ciclo previo.
2. En la fase folicular tardía (cerca de la ovulación), donde su nivel óptimo nos indica que el endometrio será receptivo.
3. En la fase lútea tanto al inicio como al final para determinar su producción natural (esto aplica en ciclos que sean naturales).

### **Valores normales de la progesterona**

Como se explico inicialmente la progesterona es producida por el cuerpo amarillo (cuerpo lúteo o albicans), posterior a la ovulación, y ocurre una gestación esta es producida por el trofoblasto. Por tanto, dependiendo el momento del ciclo menstrual los valores serán los siguiente<sup>17</sup>:

Fase folicular precoz	Fase folicular tardía	Fase lútea
< 0.1 a 0.7 ng/ml.	< 1,2-1,5 ng/ml.	> 8,8-10,5 ng/ml.

Si la paciente presenta una gestación, los valores de la progesterona se van incrementando conforme el embarazo progresa normalmente. Por tanto, podríamos tener valores de progesterona en el primere trimestre de 10 ng/ml a 44 ng/ml, en el segundo trimestre valores entre 19.5 ng/ml a 82.5 ng/ml y en el tercer trimestre de gestación valores de 65 ng/ml a 290 ng/ml aproximadamente.

Por tanto, en pacientes a quienes se realiza ciclos de estimulación ovárica en tratamiento de fertilización in vitro podemos llegar a presenciar niveles de progesterona elevada por la hiperestimulación ovárica que presenta este procedimiento, aun así, el mecanismo por el cual existe esta elevación es variable independientemente el protocolo de estimulación que se utilice. Al presentar esta elevación de la progesterona nos conduciría a una disminución en la tasa de implantación por ende no lograr un embarazo<sup>18</sup>.

Un aumento prematuro de la progesterona sérica se asociaba con una reducción significativa en la probabilidad de embarazo después de transferencias de embriones frescos y las personas con alta respuesta no estuvieron exentas de este impacto negativo, el efecto perjudicial de la progesterona no fue evidente hasta que el nivel sérico de progesterona alcanzó el intervalo de 4,0 a 4,4 ng/ml en las pacientes con alta respuesta, en contraste con los niveles de 3 ng/ml y 1,5 ng/ml en las pacientes con respuesta normal y baja. , respectivamente <sup>18</sup>.

En ciclos de estimulación ovárica controlada si se llega a verificar que existe elevación de la progesterona en la fase inicial la recomendación es realizar congelación total de embriones en el ciclo actual con posterior preparación endometrial en un siguiente ciclo para realizar la transferencia embrionaria y mejorar el pronóstico de embarazo.

La prevalencia del aumento prematuro de progesterona fue sorprendentemente alta en comparación con la prevalencia del 30,2% reportada en otros estudios <sup>19</sup>. Las diferencias raciales y étnicas entre poblaciones podrían explicar esta mayor prevalencia. En un estudio de cohorte retrospectivo, algunos autores observaron que la progesterona sérica el día de la hCG era mayor en mujeres latinas y asiáticas que en mujeres blancas <sup>18,19</sup>. Varios autores han mostrado resultados similares, en particular que el aumento del desarrollo folicular y el número de ovocitos recuperados se asocian con niveles más altos de progesterona el día de la hCG<sup>9,13, 14,19</sup>. Por el contrario, otros autores llegaron a conclusiones diferentes, encontrando que no existían diferencias significativas en cuanto al número de ovocitos recuperados en pacientes con o sin niveles elevados de progesterona <sup>15,17,19</sup>.

La elevación prematura de la progesterona en la fase folicular tardía, es un fenómeno frecuente durante la estimulación ovárica para la FIV. Un conjunto de evidencia emergente sugiere que se asocia con una menor tasa de embarazo después de la transferencia de embriones frescos. La progesterona elevada prematuramente puede inducir un desarrollo endometrial avanzado más allá de la etapa embrionaria, comprometiendo así la ventana de implantación. Sin embargo, la asociación negativa entre la elevación prematura de progesterona y el resultado del embarazo durante una transferencia de embriones autólogos frescos no se encontró en estudios que emplearon ovocitos de donantes o transferencia de embriones congelados, donde un potencial Se evitó el efecto adverso de la elevación prematura de progesterona en el endometrio. Estos hallazgos sugieren que una estrategia de

congelación sola puede mejorar el resultado del embarazo en comparación con la transferencia de embriones frescos en pacientes con elevación prematura de progesterona<sup>20</sup>.

En los últimos años, la transferencia de embriones congelados (FET) se ha convertido en una alternativa viable y prometedora a la transferencia de embriones frescos en el tratamiento ART. Los embriones en etapa de blastocisto y las optimizaciones en las técnicas de criopreservación, desde la congelación lenta hasta la vitrificación, están fomentando cada vez más el uso de FET con tasas de supervivencia post-descongelación de hasta el 95%. Tras estos refinamientos en las técnicas de laboratorio, las tasas de embarazo y nacidos vivos están mejorando correspondientemente en los ciclos congelados y ahora se acercan a las asociadas con la transferencia de embriones frescos<sup>21</sup>.

## **V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las mujeres con alta respuesta ovárica tienen el mayor riesgo de aumento prematuro de progesterona en comparación con las mujeres con respuesta ovárica normal y baja. Las diferencias raciales y étnicas entre poblaciones podrían explicar esta mayor prevalencia. En varios estudios se observaron que la progesterona sérica el día de la hCG era mayor en mujeres latinas y asiáticas que en mujeres blancas. Varios autores han mostrado resultados similares, en particular que el aumento del desarrollo folicular y el número de ovocitos recuperados se asocian con niveles más altos de progesterona el día del disparo con hCG. Además que los parámetros elevados de progesterona el día del disparo con hCG no tienen un mayor consumo de gonadotropinas en comparación con pacientes normales o menor respuesta.

Surgiendo la siguiente interrogante. ¿Cuál es el riesgo del aumento prematuro de la progesterona en mujeres con alta respuesta ovárica?

## **VI. JUSTIFICACIÓN**

Las personas con mayor respuesta ovárica tienen una mayor probabilidad de nacidos vivos después de una estrategia de ciclo de sólo congelación, independientemente de la concentración de progesterona, en comparación con la transferencia de embriones frescos. Por lo tanto, sería razonable implementar una política de congelación total en pacientes con alta respuesta ovárica, ya que se eliminaría el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), junto con el riesgo de aumento prematuro de progesterona demostraron que casi el 60 % de los pacientes preferirían una estrategia de congelación total en la que el resultado del embarazo fuera equivalente a la transferencia de embriones frescos.

Aproximadamente el 90% de las mujeres infértiles optarían por una transferencia de embriones congelados si la estimulación ovárica implica algún riesgo para la madre o el niño.

## **VII. HIPÓTESIS**

### **Hipótesis nula:**

- Las pacientes con alta respuesta ovárica sometidas a estimulación ovárica controlada

tienen alto riesgo de aumento prematuro de progesterona.

#### **Hipótesis alterna:**

- Las pacientes con alta respuesta ovárica sometidas a estimulación ovárica controlada tienen bajo riesgo de aumento prematuro de progesterona.

### **VIII. OBJETIVOS**

#### **Objetivo General**

- Evaluar el riesgo del aumento prematuro de la progesterona en mujeres con alta respuesta ovárica.

#### **Objetivos Específicos**

- Conocer cada tipo de respuesta ovárica para el aumento de progesterona.
- Determinar el valor del aumento prematuro de la progesterona.
- Evaluar la prevalencia del aumento prematuro de la progesterona.

### **IX. METODOLOGIA**

#### **Diseño del estudio**

Es un estudio de retrospectivo, transversal, comparativo y analítico.

#### **Población**

- Todas aquellas pacientes que se sometieron a estimulación ovárica controlada en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. ISSSTE, del primer semestre de 2015 al primer semestre de 2020.

#### **Universo**

- Mujeres que fueron sometidas a estimulación ovárica controlada en el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre.

#### **Tiempo de estudio**

- Del primer semestre de 2015 al primer semestre de 2020.

#### **Tiempo de ejecución**

- De Enero del 2024 a Octubre del 2024

#### **Criterios de Selección**

##### **Criterios de Inclusión**

- Todas aquellas pacientes que se sometieron a una estimulación ovárica controlada en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre.

##### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con expediente incompletos.
- Pacientes con protocolos de estimulación suspendidos.
- Pacientes que no cumplen los criterios de Bolonia.
- Pacientes que tenían ciclos de doble estimulación ovárica.
- Pacientes que tenían estimulación ovárica preparada con progestinas.
- Pacientes que tenían ciclos de estimulación ovárica leve.

- Pacientes oncológicas que se realizaron estimulación ovárica.

### Criterios de eliminación

- Pacientes con expediente incompleto.
- Pacientes que hayan sido atendidas en otros hospitales.

### Grupos de estudio

- Se clasificaron a las pacientes en 4 grupos dependiendo el grupo de respuesta de acuerdo a los Criterios de Bolonia.

<b>Baja respuesta</b>	Tuvieron menos o igual de 3 ovocitos recuperados.
<b>Respuesta subóptima</b>	Tuvieron entre 4 a 7 ovocitos recuperados.
<b>Normo respuesta</b>	Tuvieron entre 8 a 14 ovocitos recuperados.
<b>Alta respuesta</b>	Tuvieron más de 15 ovocitos recuperados.

### Metodología de muestreo

- Muestreo no probabilístico a conveniencia en el cual se revisaron y posterior análisis de 563 ciclos.
- Clasificando posteriormente la respuesta ovárica que presentó cada paciente, estos ciclos se clasificaron con los Criterios de Bolonia el cual se utiliza para determinar la mala respuesta ovárica.
- En donde:

<b>Baja respuesta</b>	<b>Tuvieron menos o igual de 3 ovocitos recuperados.</b>
<b>Respuesta subóptima</b>	Tuvieron entre 4 a 7 ovocitos recuperados.
<b>Normo respuesta</b>	Tuvieron entre 8 a 14 ovocitos recuperados.
<b>Alta respuesta</b>	Tuvieron más de 15 ovocitos recuperados.

- Además, se determinó que el aumento prematuro de progesterona por un valor por encima de 0.9 ng/ml el día del disparo con hCG.
- Posteriormente de aplicar los criterios de inclusión y exclusión de los 563 ciclo del 2015 al 2020, 530 ciclos fueron los que fueron elegidos para realizar el análisis.

### Tabla de variables

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
<b>IMC</b>	Relación que guarda el peso corporal con la talla al cuadrado.	Cuantitativa	Continua	Kg/m <sup>2</sup>
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona.	Cuantitativa	Continua	Años
<b>Estradiol</b>	Rangos de referencia y unidad utilizada para medir niveles de estradiol.	Cuantitativa	Continua	pg/ml

<b>Folículos preovulatorios</b>	Folículos ováricos que se desarrollan durante la fase folicular y que contienen un óvulo maduro.	Cuantitativa	Continua	Numero
<b>Ovocitos recuperados</b>	Óvulos que se extraen de los ovarios de una mujer para ser fecundados en un laboratorio.	Cuantitativa	Continua	Numero
<b>Duración de estimulación</b>	Días de tratamiento de la estimulación ovárica controlada.	Cuantitativa	Continua	Días.
<b>Progesterona el día de hCG</b>	Rangos de referencia y unidad utilizada para medir niveles de progesterona	Cuantitativa	Continua	mg/ml
<b>Dosis total de FSH</b>	Rangos de referencia y unidad utilizada para medir los niveles de la hormona folículo estimulante.	Cuantitativa	Continua	UI
<b>Tipo de respuesta</b>	Categoría de acuerdo a los criterios de Bolonia. Grupo 1 ( $\leq 3$ ovocitos); Grupo 2 (4 a 7 ovocitos); Grupo 3 (8 a 14 ovocitos); Grupo 4 ( $\geq 15$ ovocitos).	Cualitativa	Nominal	1,2,3,4
<b>Pico prematuro</b>	Presencia de concentración de progesterona el día del disparo mayor a 0,9 ng/ml.	cualitativa	Nominal	Si o no

## X. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Posterior a la revisión de los comités de investigación se realizará los siguiente,

Revisión del expediente clínico de los pacientes y registraremos las siguientes variables:

- a) Datos descriptivos y demográficos iniciales:
  - a. Edad
  - b. Clasificación según criterios de Bolonia 1,2,3,4.
  - c. Paridad, agrupados como 0,1-2 y  $\geq 3$
  - d. IMC, clasificados de la siguiente forma.
    - i. Normopeso, preobesidad, obesidad clase I, obesidad clase II y III, bajo peso.
  - e. Antecedente de tratamientos previos de fertilidad.
- b) Se realizó la exclusión de pacientes que hayan presentado protocolos incompletos, suspensión de tratamiento de estimación ovárica controlada (perdida del medicamento, ausencia de medicamento en farmacia)
- c) Se realizó un análisis por subgrupos de los modos de estimulación ovárica controlada con relación al tipo de respuesta ovárica.
- d) Se observó las estrategias empleadas en cada paciente al finalizar la estimulación ovárica controlada.
- e) Se determinó el aumento prematuro de la progesterona en pacientes altas respondedoras.

## **XI. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES**

Este estudio se apega a los principios establecidos en la 18ª Asamblea Médica de Helsinki, Finlandia en 1964, así como los cambios realizados en la 29ª Asamblea en Tokio, Japón en 1975 y en la 59ª Asamblea en Seúl - Corea el 2008, las cuales contempla la investigación médica (Investigación Clínica).

De acuerdo con el Artículo 17 de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, este estudio se clasifica como categoría I en los procesos de investigación. Por tanto, se considera una investigación "sin riesgo", ya que utiliza técnicas y métodos de investigación documental retrospectiva mediante la revisión de expedientes clínicos, sin realizar intervenciones o modificaciones intencionadas como fisiológicas, psicológicas o sociales de los participantes.

El proyecto será sometido al Comité Local de Investigación en Salud del Centro Médico 20 de Noviembre del ISSSTE.

La información se manejará con estricta confidencialidad, omitiendo el uso de nombres o datos personales, y será utilizada solo con fines de investigación. La salud y la seguridad de las pacientes es primordial incluso por encima de los intereses de la investigación.

## **XII. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

En la ley General de Salud en Materia de investigación en el Artículo 17, la clasificación del riesgo para este tipo de estudio es:

- I. Investigación "sin riesgo": Este tipo de estudios utilizan técnicas y métodos tipo documental retrospectivo que incluyen (cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos).

Además, se cumplirá con lo estipulado en la NOM-012-SSA3-2012, donde establece que el estudio es de "sin riesgo", ya que solo se utiliza información documental

## **XIII. CONFLICTOS DE INTERÉS**

Los investigadores declaran que no existe conflicto de intereses.

## **XIV. INVOLUCRADOS Y RESPONSABILIDADES**

- Dr. Jesús Daniel Moreno García, titular de la Especialidad de Biología de la Reproducción Humana y Tutor de tesis.
- Dr. Alfredo Cortes Vázquez, médico adjunto de Cirugía Endoscópica Ginecología y Tutor de tesis.
- Dra. Greys Thelma Vasquez Ramirez, médico residente de Biología de la Reproducción Humana.

## **XV. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO**

- Archivo del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
- Expediente electrónico del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (SIAH).
- Hojas de procesamiento de datos en Excel.

- Computadoras asignadas al área de Biología de la Reproducción humana, del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (para revisión de expediente cínico a través del SIAH).
- Expediente clínico físico de cada paciente, en caso de ameritarlo.
- Computadora portátil de uso personal.
- Libreta para registro de datos.

## **XVI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis descriptivo se llevó a cabo utilizando las medidas de tendencia central y las de dispersión, según la prueba de Kolmogórov-Smirnov, para las variables cuantitativas y porcentajes para los datos cualitativos. Y los resultados se presentan en tablas y gráficos. Posteriormente se generó una tabla cruzada y se realizó una prueba de Chi cuadrado de Pearson para comprobar el riesgo de aumento prematuro de progesterona en pacientes con alta respuesta ovárica, además de las otras respuestas ováricas, un valor de  $p < 0.5$  será considerado significativo, Finalmente, se calculará el riesgo relativo para cada tipo de respuesta ovárica. El análisis estadístico se realizará mediante SPSS versión 25 (IBM).

## **XVII. RESULTADOS**

Revisamos 563 ciclos de FIV y posteriormente aplicando los criterios de selección de nuestro estudio, encontrando que 28 tenían expediente incompleto, 5 fueron realizados con ciclo natural. Por lo que solamente 530 ciclos de fertilización in vitro fueron elegibles para su análisis. Nuestra población tenía una edad promedio de 35.7 años  $\pm$  3.5; con un índice de masa corporal promedio de 25.9 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  3.6; duración de estimulación promedio de 9,9 días  $\pm$  1.5 días; número de folículos > 14 mm con promedio de 8.7 folículos  $\pm$  5.2 folículos; progesterona el día del disparo promedio de 1.13 ng/ml  $\pm$  1.32 ng/ml; Estradiol el día de disparo promedio de 2679.46 pg/ml  $\pm$  5358.39 pg/ml; número de ovocitos promedio de 6.25  $\pm$  4.69 ovocitos; índice de progesterona por folículo promedio de 0.16422  $\pm$  0.18695. (Tabla 1). Posteriormente agrupamos a las pacientes de acuerdo a su respuesta ovárica y aplicamos una prueba de ANOVA de una vía, encontrando lo siguiente, las pacientes en el grupo 1 tenía una edad mayor de (35,5  $\pm$  3.7) comparadas con las pacientes de los demás grupos 2,3,4 (35.7  $\pm$ 3.4; 35 $\pm$ 3.1; 34.5 $\pm$ 3.9 respectivamente) con un valor de  $p < 0.000$  estadísticamente significativa, así también no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 4 grupos en cuanto a duración de la estimulación, el IMC y la dosis total de FSH (UI). Se observó que el grupo 4 tenía un mayor número de folículos de > 14mm (16.6 $\pm$ 5.8) comparando con los demás grupos 1,2,3 (4.7 $\pm$ 3.03; 8.4 $\pm$ 3.55; 12.4 $\pm$ 4.8 respectivamente) con un valor de  $p < 0.000$  estadísticamente significativa. El valor de la progesterona el día del disparo era mayor en el grupo 4 (2.00 $\pm$ 2.48) comparado con el grupo 1,2,3 (.824 $\pm$ .808; 1.06 $\pm$ 1.163; 1.42 $\pm$ 1.53 respectivamente) con un valor de  $p < 0.000$  el cual es estadísticamente significativa. El valor del estradiol el día del disparo fue mayor en el grupo 4 de (9838.56 $\pm$ 14245.13) respecto a los otros grupos 1,2,3 (1232.46 $\pm$ 2361.94; 2041.42 $\pm$ 2078.43; 3797.50 $\pm$ 6405.02 respectivamente) con un valor de  $p < 0.000$  el cual es estadísticamente significativo. El número de ovocitos obtenidos fue mayor en el grupo 4 de (18.75 $\pm$ 3.65) en comparación con el grupo 1,2,3 de (1.75 $\pm$ 1.04; 5.25 $\pm$ 1.11; 10.34 $\pm$ 1.79 respectivamente) con un valor de  $p < 0.000$ . y el índice de progesterona por folículo del grupo 4 fue menor de (0.1169 $\pm$ 0.1253) en comparación con los otros grupos 1,2,3 (0.228 $\pm$ .2402; 0.141 $\pm$ 0.1450; 0.128 $\pm$ 0.1547 respectivamente) con un valor de  $p < 0.000$  estadísticamente significativa (Tabla 2).

**TABLA 1. Datos demográficos y clínicos**

Variable	Promedio	DS
Edad	35,7	± 3,5
IMC	25,9	± 3,6
Duración de la estimulación	9,9	± 1,5
Dosis total de FSH (UI)	2439,1	± 943,9
No. de folículos > 14 mm	8,7	± 5,2
Progesterona el día hCG (ng/ml)	1,13	± 1,32
Estradiol el día de hCG (pg/ml)	2679,46	± 5358,39
No. de ovocitos	6,25	± 4,69
Índice de Progesterona por folículo	0,16422	± 0,18695

hCG: gonadotropina coriónica humana, FSH: hormona folículo estimulante, IMC: Índice de masa corporal, DS: Desviación estándar.

**TABLA 2. Comparación de grupos**

En esta tabla podemos identificar que no hay diferencia estadísticamente significativa con respecto a la dosis total de FSH, IMC y la duración de la estimulación entre todos los grupos. Aunque la edad fue significativamente diferente entre los grupos, asumimos que es clínicamente irrelevante. Respecto a las pacientes alta respondedoras tuvimos el nivel más alto de progesterona el día de la hCG.

Variable	Baja respuesta ovárica	Respuesta ovárica subóptima	Respuesta ovárica normal	Alta respuesta ovárica	p-valor
Edad	36.5±3.7	35.7±3.4	35±3.1	34.5±3.9	p<0.000
IMC	25.5±3.7	26.2±3.5	26.2±3.1	25.3±3.6	NS
Duración de la estimulación	9.9±1.7	9.8±1.5	10±1.3	10.3±1.9	NS
Dosis total de FSH (UI)	2579.91±1199.30	2398.91±811.81	2313.86±766.13	2518.75±792.92	NS
No. de folículos > 14 mm	4.7±3.03	8.4±3.55	12.4±4.8	16.6±5.8	p<0.000
Progesterona el día hCG (ng/ml)	.824±.808	1.06±1.163	1.42±1.53	2.00±2.48	p<0.000
Estradiol el día de hCG (pg/ml)	1232.46±2361.94	2041.42±2078.43	3797.50±6405.02	9838.56±14245.13	p<0.000
No. de ovocitos	1.75±1.04	5.25±1.11	10.34±1.79	18.75±3.65	p<0.000
Índice de Progesterona por folículo	0.228±.2402	0.141±0.1450	0.128±0.1547	0.1169±0.1253	p<0.000

NS: no significativo. \*Valores presentados como media ± desviación estándar hCG= gonadotropina coriónica humana FSH= hormona folículo estimulante.

**TABLA 3. Tabla cruzada.**

Por tanto, descubrimos que las pacientes con alta respuesta ovárica presentaban mayor riesgo de aumento prematuro de progesterona.

		RIESGO PREMATURO DE PROGESTERONA	
		NO	SI
TIPO DE RESPUESTA OVÁRICA	Baja respuesta ovárica	n=133 / 79.2% 4.6**	n=35 / 20.8% -4.6**
	Respuesta ovárica subóptima	n=128 / 67.4% 0.8**	n=62 / 32.6% -0.8**
	Respuesta ovárica normal	n=76 / 52.5% -3.7**	n=68 / 47.2% 3.7**
	Alta respuesta ovárica	n=9 / 32.1% -3.8**	<b>n=19 / 67.9%</b> <b>3.8**</b>

\*\*Residuos ajustados.

**TABLA 4. prueba de Chi - cuadrado**

La prueba de  $X^2$  nos mostró una diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0.000$ . En tanto la prueba de V de Cramer nos indicó un tamaño de efecto respecto al riesgo prematuro de progesterona en pacientes con alta respuesta ovárica tenían un efecto moderado.

	Valor	p-valor
Prueba de chi-cuadrado de Pearson ( $X^2$ )	38,15	0,000

**TABLA 5. Medidas simétricas**

	Valor
phi	0.268
V de Cramer	0.268

**TABLA 6. Riesgo de elevación prematura de progesterona según la respuesta ovárica**

Tipo de respuesta ovárica	Riesgo relativo
Baja respuesta ovárica	0.29 RR (0.1-0.5)
Respuesta ovárica subóptima	0.58 RR (0.2-0.98)
Respuesta ovárica normal	1.09 RR (0.67-2.18)
Alta respuesta ovárica	1.38 RR (0.99-2.76)

La prevalencia de los niveles elevados de la progesterona el día de la hCG en las pacientes que tenían alta respuesta ovárica fue del 67.9%, en cambio en los demás grupos estos parámetros oscilaban entre 20.8 y 47.2%. Por lo tanto, se calculó el riesgo relativo para cada grupo y observamos que las pacientes con alta respuesta ovárica tuvieron el mayor riesgo relativo de aumento prematuro de progesterona, con un RR de 1.38 y en menor medida las pacientes con baja respuesta ovárica con un RR de 0.29.

## **XVIII. DISCUSIÓN**

De acuerdo a la evidencia revisada para la realización del presente estudio este sería el primer estudio que evalúa el riesgo relativo de cada respuesta ovárica en relación al aumento prematuro de la progesterona y en nuestra población de mujeres altas respondedoras la prevalencia del aumento prematuro de la progesterona fue sorprendentemente alta en comparación con la prevalencia reportada del 30.2% de otros estudios <sup>14</sup> quienes mencionan que las diferencias raciales y étnicas podrían explicar esta mayor prevalencia. En un estudio realizado el 2017 que fue de cohorte retrospectivo, se observó que la progesterona el día la hCG sería más alto en mujeres latinas y asiáticas que en mujeres blancas <sup>18</sup>.

Además, se identificó en nuestro estudio que las pacientes que tenían niveles altos de progesterona el día de la hCG no existía un mayor consumo de medicamentos (gonadotropinas) esto en comparación con pacientes que eran normo y bajas respondedoras el cual coincide con otras publicaciones <sup>12,13</sup>. Respecto a la duración de la estimulación, no hubo diferencias significativas entre los grupos estudiados. En cuanto a la dosis total de FSH, no se evidencio una diferencia significativa en nuestro estudio en comparación con los diferentes grupos a diferencia que muestra la literatura donde las mujeres con baja respuesta ovárica tienden a recibir dosis altas de FSH, aunque responden con un número limitado de folículos, lo cual no se correlaciona con la actividad esteroidogénica ovárica. De hecho, las bajas respuestas de gonadotropinas a menudo se distinguen por los niveles séricos de estradiol alcanzados mediante un período de estimulación ovárica controlada de 7 a 14 días <sup>7</sup>, en nuestro estudio observamos que, a dosis iguales en todos los grupos estudiados, las pacientes con alta respuesta ovárica presentan mayor número de folículos con misma dosis de medicamento administrado.

Algunos autores han realizado un ensayo controlado, donde encontraron que las pacientes con una elevación alta (>1,5 ng/ml) de progesterona sérica y un retraso de 24 horas en el desencadenante de la maduración ovocitaria (día del disparo) se asociaron con un número significativamente mayor de ovocitos maduros, ovocitos fecundados y embriones de buena calidad<sup>1,4,7</sup>. Sin embargo, este enfoque no produjo un mayor número de ovocitos maduros en pacientes con niveles de progesterona sérica moderadamente elevados (>1 ng/ml y <1,5 ng/ml) grupo 2 y 3, pero si se observó mayor número de ovocitos y un aumento prematuro de la progesterona el día del disparo en nuestro estudio.

Algunos autores llegaron a conclusiones diferentes y encontraron que las pacientes que presentan aumento prematuro de progesterona afectan la calidad ovocitaria y, por lo tanto, la calidad embrionaria según la respuesta ovárica<sup>1,3,4</sup>, las mujeres con alta respuesta ovárica son

las más afectadas por el aumento prematuro de la progesterona con una reducción significativa en las tasas de embriones de alta calidad en comparación con pacientes con baja respuesta sin niveles elevados progesterona<sup>7</sup>. Algunos autores concluyeron que los niveles elevados de progesterona afectan las tasas de nacidos vivos independientemente de las características protectoras como la edad y la buena respuesta ovárica<sup>7,18</sup>.

Varios estudios previos <sup>2,18,20</sup> demostraron los efectos nocivos de los altos niveles de progesterona en la receptividad endometrial, un evento que explica los resultados reproductivos adversos en mujeres sometidas a ciclos de fertilización in vitro. La progesterona es crucial para el desarrollo glandular endometrial e inicia las modificaciones necesarias para la implantación. La proporción de asincronía glandular-estroma también fue significativamente mayor descubrieron que los valores altos de progesterona el día del disparo de la hCG (maduración final) asociaban al número de células NK uterinas <sup>7</sup>. el cual tendría efectos negativos en el proceso de la implantación embrionaria.

Los resultados que obtuvimos son relevantes, porque nos ayuda a dar un asesoramiento adecuado de las pacientes y por tanto un tratamiento de reproducción individualizado. Ya que viendo estos resultados las pacientes que tienen alta respuesta ovárica tendrían mayor probabilidad de un nacido vivo después de una estrategia de ciclo de congelación de embriones esto independientemente tengamos la concentración de progesterona en comparación con la transferencia de embriones en fresco<sup>15</sup>. Por lo tanto, sería una estrategia la implementación de una política de congelación total de embriones en pacientes que tengan alta respuesta ovárica, ya que con esto eliminaríamos el riesgo de un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), además del riesgo de aumento prematuro de la progesterona.

La estrategia de congelación total de embriones nos permitiría utilizar un enfoque más amigable para las pacientes con alta respuesta ovárica, con estimulación ováricas preparadas con progestinas sin comprometer la seguridad de los ovocitos o embriones. Además, que como limitación del este estudio es el tamaño de la muestra, tuvimos expedientes clínicos incompletos, estudios de laboratorios ausentes, el estudio fue realizado en solo centro médico, por lo tanto, necesitamos realizar más estudios.

## **XIX. CONCLUSIONES**

Las pacientes que presentan alta respuesta ovárica tienen mayor riesgo de aumento prematuro de progesterona en comparación con las otras respuestas.

Se debe individualizar a las pacientes para detectar el mayor riesgo de aumento prematuro de progesterona.

Conociendo a las pacientes que son altas respondedoras debemos implementar una política de congelación de embriones.

## XX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drakopoulos P, Racca A, Errázuriz J, De Vos M, Tournaye H, Blockeel C, Pluchino N, Santos-Ribeiro S. The role of progesterone elevation in IVF. *Reprod Biol.* 2019;19:1-5. PMID: 30777675 DOI: 10.1016/j.repbio.2019.02.003
2. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Jenkins J, Pellicer A. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod.* 2010;25:2092-100. PMID: 20539042 DOI: 10.1093/humrep/deq125
3. Arvis P, Leher P, Guivarc'h-Levêque A. Both high and low HCG day progesterone concentrations negatively affect live birth rates in IVF/ICSI cycles. *Reprod Biomed Online.* 2019;39:852-9. PMID: 31570237 DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.07.001
4. Van Vaerenbergh I, Fatemi HM, Blockeel C, Van Lommel L, In't Veld P, Schuit F, Kolibianakis EM, Devroey P, Bourgain C. Progesterone rise on HCG day in GnRH antagonist/rFSH stimulated cycles affects endometrial gene expression. *Reprod Biomed Online.* 2011;22:263-71. PMID: 21273126 DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.11.002
5. Xiong Y, Hu L, Zhang T, Wang M, Xu H, Li TC, Sun Y, Wang CC. Effects of high progesterone in in-vitro fertilization cycle on DNA methylation and gene expression of adhesion molecules on endometrium during implantation window. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37:33-43. PMID: 31758513 DOI: 10.1007/s10815-019-01623-6
6. Cortés-Vazquez AC, Rodríguez JMAG, Algara ALC, García JDM. Correlation between biochemical, ultrasonographic and demographic parameters with ovarian response to IVF/ICSI treatments in Mexican women. *JBRA Assist Reprod.* 2021;25:4-9. PMID: 32489091 DOI: 10.5935/1518-0557.20200040
7. Cortés-Vazquez A, Escobosa C, Cortés-Algara AL, Moreno- García JD. Novel insights on premature progesterone elevation: a mini-review. *JBRA Assist Reprod.* 2022;26:531-7. PMID: 35001522 DOI: 10.5935/1518-0557.20210096
8. Sonigo C, Dray G, Roche C, Cédrin-Durnerin I, Hugues JN. Impact of high serum progesterone during the late follicular phase on IVF outcome. *Reprod Biomed Online.* 2014;29:177-86. PMID: 24925307 DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.03.027
9. Yding Andersen C, Bungum L, Nyboe Andersen A, Humaidan P. Preovulatory progesterone concentration associates significantly to follicle number and LH concentration but not to pregnancy rate. *Reprod Biomed Online.* 2011;23:187-95. PMID: 21665546 DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.04.003
10. Kofinas JD, Mehr H, Ganguly N, Biley Y, Bochkovsky S, Mc- Culloh D, Grifo J. Is it the egg or the endometrium? Elevated progesterone on day of trigger is not associated with embryo ploidy nor decreased success rates in subsequent embryo transfer cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33:1169-74. PMID: 27262838 DOI: 10.1007/s10815-016-0752-y
11. Lee VC, Li RH, Chai J, Yeung TW, Yeung WS, Ho PC, Ng EH. Effect of preovulatory progesterone elevation and duration of progesterone elevation on the pregnancy rate of frozen- thawed embryo transfer in natural cycles. *Fertil Steril.* 2014;101:1288-93. PMID: 24602752 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.040

12. Oktem O, Yakin K, Oguz SY, Isiklar A, Balaban B, Urman B. High responders are not exempt from detrimental effects of prematurely rising progesterone levels in fresh embryo transfer cycles. *Reprod Biomed Online*. 2019;38:206-15. PMID: 30579821 DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.11.008
13. Racca A, Santos-Ribeiro S, De Munck N, Mackens S, Drakopoulos P, Camus M, Verheyen G, Tournaye H, Blockeel C. Impact of late-follicular phase elevated serum progesterone on cumulative live birth rates: is there a deleterious effect on embryo quality? *Hum Reprod*. 2018;33:860-8. PMID: 33340402 DOI: 10.1093/humrep/dey031
14. Requena A, Cruz M, Bosch E, Meseguer M, García-Velasco JA. High progesterone levels in women with high ovarian response do not affect clinical outcomes: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:69. PMID: 25064138 DOI: 10.1186/1477-7827-12-69
15. Bosdou JK, Venetis CA, Tarlatzis BC, Grimbizis GF, Kolibianakis EM. Higher probability of live-birth in high, but not normal, responders after first frozen-embryo transfer in a freeze-only cycle strategy compared to fresh-embryo transfer: a meta-analysis. *Hum Reprod*. 2019;34:491-505. PMID: 30689865 DOI: 10.1093/humrep/dey388
16. Cao P, Miao B, Xu Y, Fan Q, Zhang Q, Zhang G, Zhou C, Xu Y. Role of gene polymorphisms related to progesterone elevation in women undergoing long GnRH agonist protocols. *Reprod Biomed Online*. 2020;40:381-92. PMID: 32204850 DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.12.013
17. Fanchin R, Hourvitz A, Olivennes F, Taieb J, Hazout A, Frydman R. Premature progesterone elevation spares blastulation but not pregnancy rates in in vitro fertilization with coculture. *Fertil Steril*. 1997;68:648-52. PMID: 9341604 DOI: 10.1016/S0015-0282(97)80464-5
18. Hill MJ, Royster GD 4th, Taneja M, Healy MW, Zarek SM, Christy AY, DeCherney AH, Widra E, Devine K. Does elevated progesterone on day of oocyte maturation play a role in the racial disparities in IVF outcomes? *Reprod Biomed Online*. 2017;34:154- 61. PMID: 27887992 DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.11.002
19. Ubaldi F, Smitz J, Wisanto A, Joris H, Schiettecatte J, Derde MP, Borkham E, Van Steirteghem A, Devroey P. Oocyte and embryo quality as well as pregnancy rate in intracytoplasmic sperm injection are not affected by high follicular phase serum progesterone. *Hum Reprod*. 1995;10:3091- 6. PMID: 8822420 DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a135864
20. Yu Y, Zhao S, Li Y, Niu Y, Wei D, Zhang S, Chen ZJ, Zhang H, Legro RS. Live birth after a freeze-only strategy versus fresh embryo transfer in three randomized trials considering progesterone concentration. *Reprod Biomed Online*. 2020;41:395-401. PMID: 32600942 DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.021
21. Stormlund S, Schmidt L, Bogstad J, Løssl K, Prætorius L, Zedeler A, Pinborg A. Patients' attitudes and preferences towards a freeze-all strategy in ART treatment. *Hum Reprod*. 2019;34:679-88. PMID: 30811549 DOI: 10.1093/humrep/dez006