

¿Hay mejores parámetros diagnósticos de la luteinización precoz que el valor aislado de los niveles de progesterona o el cociente progesterona/estradiol el día de administración de hCG?

There are better parameters Diagnostics for premature luteinization than isolate value of Progesterone level or progesterone/estradiol ratio on the day of hCG administration?

¹José A. Guijarro, M.D, ²Rocío Núñez, B.D, ¹María José Núñez, M.D.a

¹Zaida espacio de salud, Cuenca, Spain

²UR Grupo Internacional de Reproducción, Alicante, Spain

RESUMEN

Objetivo: Tanto el valor absoluto de progesterona (P) como el cociente progesterona/estradiol (P/E) son utilizados para el diagnóstico de la luteinización precoz (LP), sin llegar a un acuerdo en el umbral adecuado y con resultados muy dispares en cuanto a su capacidad predictiva. El cociente P/E ha creado además una gran confusión entre el concepto de LP y la baja respuesta ovárica a la hiperestimulación. La única alternativa viable es encontrar un parámetro que resulte independiente del grado de respuesta ovárica y los valores de estradiol.

Método: Se analizaron 434 ciclos consecutivos de FIV con estimulación mediante FSH y/o LH y frenado hipofisario con agonistas o antagonistas de GnRH sin ningún tipo de criterio de exclusión previo para determinar la relación matemática existente entre progesterona y estradiol en el momento previo a la ovulación.

Resultados: La relación empírica entre progesterona y estradiol viene establecida por la fórmula $E=4P^2$, de la que podemos deducir las fórmulas descriptivas de $P=0,5E^{0,5}$, $P/E=0,5E^{-0,5}$ y $P^2/E=0,25$, siendo P^2/E la única que corresponde a una constante sin dependencia del nivel de estradiol y, por tanto, el criterio ideal para el diagnóstico de LP

Palabras clave: Progesterona, Estradiol, luteinización precoz, respuesta ovárica

Correspondencia: José A. Guijarro
guijarro@zaidasalud.com
SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: fertilidad@editorialmedica.com

SUMMARY

Introduction: Both the absolute value of progesterone (P) and the progesterone/estradiol ratio (P/E) are used for the diagnosis of early luteinization (EL), without reaching an agreement on the appropriate threshold and with very different results in terms of its predictive ability. The P/E ratio has also created a great deal of confusion between the concept of LP and low ovarian response to hyperstimulation.

The objective of this study is to find a parameter that is independent of the degree of ovarian response and estradiol values.

Methods: We analyzed 434 consecutive IVF cycles with FSH and/or LH stimulation and pituitary down regulation with agonist or antagonists without any prior exclusion criteria to determine the mathematical relationship between progesterone and estradiol at the time prior to ovulation.

Results: The empirical relationship between progesterone and estradiol is established by the formula $E=4P^2$, from which we can deduce the descriptive formulas of $P=0,5E^{0,5}$, $P/E=0,5E^{-0,5}$ and $P^2/E=0,25$, being P^2/E the only one that corresponds to a constant without dependence on the estradiol level and, therefore, the ideal criterion for the diagnosis of early

luteinization.

Conclusion: The progesterone²/estradiol formula is the ideal parameter for diagnosing early luteinization given its independence from the degree of ovarian response to stimulation.

Key words: Progesterone, estradiol, early luteinization, ovarian response

El concepto de luteinización precoz (LP) surge en la década de los ochenta, en el contexto de la inducción de la ovulación con hMG, al relacionar un precoz incremento de los niveles séricos de progesterona, previo a la administración de hCG, con peores tasas de embarazo (13, 14). Su mecanismo fisiopatológico es controvertido desde entonces. Mientras algunos estudios lo atribuían a un pico precoz de producción hipofisaria de LH (7, 16), otros argumentaban un efecto directo de las gonadotropinas exógenas sobre el folículo ovárico (15). Ya entonces también había quien asociaba los niveles altos de progesterona simplemente con una mayor respuesta ovárica y unos niveles también mayores de estradiol (10, 22). Otros incluso sugerían una elevada incidencia en ciclos espontáneos de mujeres infértiles y su tratamiento precisamente con hMG con la idea de acelerar la maduración folicular antes del pico endógeno de LH (16).

La hipótesis del pico endógeno precoz de LH fue la más común en la literatura de la época y se acompañaba de diversas propuestas para inhibirlo farmacológicamente, primero con la producción de una hiperprolactinemia

farmacológica mediante la administración de sulpiride (17), y más tarde con la inhibición hipofisaria directa mediante la administración de análogos de la GnRH (18-20). Pero pese a que los estudios iniciales demostraron una alta eficacia de estos tratamientos en la supresión de los picos endógenos de LH, numerosos trabajos posteriores han seguido mostrando también en estos casos la existencia de ciclos con niveles elevados de progesterona previos a la administración de hCG asociados a un decremento en las tasas de embarazo (6, 9, 14, 29). Estos resultados, en principio sorprendentes y que siguen causando controversia, simplemente confirmaban estudios previos a la introducción de los GnRH-a que demostraban, mediante estudio histológico en animales de experimentación (7, 11, 15) o con el diagnóstico ecográfico de la luteinización de los folículos en humanos (12), que la mayor parte de los casos de luteinización precoz no eran precedidos por una elevación endógena de LH, coincidiendo todos ellos en una elevación superior a los controles de los niveles séricos de progesterona.

Así, casi desaparecidos los casos de elevación precoz de la LH con el uso de GnRH-a en la hiperestimulación ovárica, el único parámetro analítico que sigue ligado al concepto de luteinización precoz es una elevación anormal previa a la administración de hCG de los niveles séricos de progesterona (21, 28). Existe cierto consenso desde los primeros estudios acerca de que el efecto deletéreo del exceso de progesterona actúa sobre la receptividad endometrial y no sobre la calidad de los ovocitos (21, 32, 49). Un efecto deletéreo sobre el endometrio transitorio que el propio endometrio pa-

rece ser capaz de autorregular cuando se pospone la transferencia embrionaria hasta el estado de blastocito (25, 28, 48).

Sin embargo, la determinación del valor serio de progesterona como único parámetro diagnóstico sigue siendo criticada desde los inicios por el hecho de que su valor esté directamente relacionado con el grado de respuesta ovárica y la producción folicular de estradiol (22, 2, 28). Este hecho ocasiona que, salvo en sus valores extremos, un mayor nivel de progesterona se asocie a una mayor tasa de embarazo como reflejo de esa mejor respuesta ovárica y la disponibilidad de un mayor número de ovocitos maduros. Ésta puede ser la causa de que, dependiendo del punto de corte elegido, algunos autores no encuentren efecto deletéreo sobre la tasa de embarazo de niveles elevados de progesterona. Aunque los valores utilizados para definir una elevación excesiva de progesterona varían entre 0,4 y 2 ng/ml, en la última década suele utilizarse el umbral de 1,5 ng/ml o 4,77 nmo/l (40, 41) pero en estos últimos trabajos, y aunque dicho umbral, basado en la literatura no se asocie a un efecto en los resultados del ciclo, no se valora ya si otros posibles puntos de corte podrían optimizar dicha correlación (48, 48).

La dependencia de los valores de progesterona del grado de respuesta ovárica puede ser la principal responsable del amplio rango de valores propuestos en los diversos estudios, cada uno con un grado de estimulación ovárica diferente. En un intento de evitar el factor de confusión que el grado de respuesta ovárica suponía sobre el diagnóstico de luteinización precoz basado en el valor aislado de progesterona, Younis et al propusieron, primero en inseminación artificial con estimulación ovárica (2) y más tarde en FIV con estimulación ovárica y frenado hipofisario (4), el empleo de la fórmula progesterona/estradiol (P/E) para el diagnóstico de luteinización precoz. En ambos trabajos se destacaba la estrecha relación que encontraba entre un elevado cociente progesterona/estradiol y una pobre respuesta ovárica. Partiendo de que el valor de P/E identificaba los casos de luteinización precoz, concluían que la luteinización precoz se asociaba a una baja respuesta ovárica (1, 25).

Pese a que, como ocurre con la progesterona, los primeros estudios que valoraban el punto de corte más adecuado daban resultados también diversos, en la última década suele aceptarse el umbral de 0,55 en base al trabajo de Elgindy (25) y suelen encontrar en este cociente una correlación mayor con peores resultados que la determinación aislada del valor de progesterona (48).

Aquellos autores que defienden la existencia de un síndrome de LP no dependiente de picos endógenos de LH, hipotetizan sobre una posible base fisiopatológica derivada

de un mal funcionamiento de los folículos inmaduros (2, 4, 5, 39). Una estimulación continua con altos niveles de FSH podría exceder la capacidad de las células de la teca del ovario de convertir en andrógenos la pregnenolona y progesterona sintetizadas en las células de la granulosa, ocurriendo con mayor facilidad, como diversos trabajos muestran, en pobres respondedoras y mujeres de mayor edad (39, 48, 49). Sobre la base de esta asunción, algunos autores niegan la existencia de un cuadro de luteinización precoz en los ciclos estimulados con supresión hipofisaria y argumentan que los malos resultados asociados tradicionalmente a LP se deben tan solo al efecto de la pobre respuesta ovárica (26, 39, 51).

Para arrojar algo de luz en esta confusión se han publicado en los últimos años algunos estudios que excluyen los casos con sospecha de baja reserva ovárica (1) o incluso aquellos con una baja o moderada respuesta a la estimulación (25) o proponen diferentes umbrales de progesterona o del cociente P/E (39). Estudios que siguen siendo contestados con los mismos argumentos, dado que por muy estrictos que sean los criterios de inclusión, el grupo con mayor valor de P/E sigue ofreciendo valores inferiores en los niveles séricos de estradiol y menor número de ovocitos recuperados (26).

Para eliminar este sesgo, algunos autores proponen la elaboración de grupos absolutamente homogéneos en su respuesta, sobre los cuales hacer la comparación de los valores de P/E y las tasas de embarazo. Pero por estrechos que sean los márgenes de variación, la elevación del cociente P/E siempre va a asociarse a una menor respuesta ovárica. Esto sólo puede evitarse llegando al plano individual, identificando un parámetro que refleje realmente el aumento de progesterona sin el sesgo de los valores de estradiol. Precisamente el objetivo inicial de Younis cuando propuso el cociente P/E para el diagnóstico de LP (2).

Diversas alternativas han sido propuestas, como relacionar los niveles de progesterona no con los de estradiol sino con el número total de folículos de más de 14 mm (42), el número de ovocitos obtenidos en la punción (43) o el número de metafase II (44, 39), sin que ninguno de ellos evite una falsa identificación entre dos entidades tan distintas como la luteinización precoz y la baja respuesta ovárica.

Creemos que esta identificación se basa tan solo en un error en la interpretación del hecho de que el cociente P/E identifique tanto la LP como la BRO en modo alguno significa automáticamente que ambas entidades se relacionen entre sí. Por otra parte atribuimos la buena acogida del cociente P/E frente a la determinación única de progesterona como diagnóstico de LP únicamente al hecho de proporcionar una mayor significación en los análisis de regresión logística y

de curvas ROC. Pero creemos que éstos no son los modelos estadísticos más apropiados para resolver este problema.

Desde un planteamiento puramente pragmático los últimos trabajos tienden a valorar tanto el valor de progesterona como el cociente progesterona/estradiol como una variable meramente dicotómica en base a umbrales tomados de la literatura y combinar ambas variables para establecer cuatro grupos. Existe bastante coincidencia en los resultados de tales trabajos en concluir que solo los ciclos con elevación de ambas variables aportan un claro ensombrecimiento del pronóstico del ciclo, lo que les lleva a recomendar la combinación del valor aislado de progesterona y el cociente P/E más que cualquier a de ellos de manera única (45-50). Siguiendo tales recomendaciones el objetivo de este trabajo se centra en encontrar un parámetro que valore la excesiva producción de progesterona por parte del folículo previa a la administración de hCG sin el factor de confusión que introduce el grado de respuesta ovárica a la estimulación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Analizamos de forma prospectiva y descriptiva 434 ciclos consecutivos de FIV/ICSI tras estimulación ovárica con FSH y/o LH y frenado hipofisario con análogos o antagonistas de GnRH, sin ningún tipo de criterio de exclusión previa y según los protocolos clínicos habituales entre enero y diciembre de 2009. Se recogieron en una base de datos digitalizada los datos sociodemográficos de la paciente, motivo y duración de la esterilidad, fecha, fármacos y dosis utilizados en la estimulación, perfil hormonal basal y recuento de folículos antrales, número de ovocitos totales y metafase II recuperados, tasa de fecundación y división, día de la transferencia, embriones de grado 1-2 en dicho día y número de embriones transferidos. Aparte de los anteriores se registró cuidadosamente el valor de estradiol y progesterona en el día de la administración de hCG y la consecución o no de gestación evolutiva, considerada como tal aquella que confirmó la existencia de latido embrionario intraútero mediante ecografía transvaginal a las cinco semanas de la transferencia, considerando como evento la no consecución del embarazo.

Analizamos la relación existente entre los valores de progesterona y estradiol desde varios modelos matemáticos, tanto respecto a su significación estadística (p) como a la proporción de la varianza real explicada por el modelo (R^2). Realizamos el mismo análisis con el cociente P/E frente al estradiol, pero en este caso comparando la concordancia entre el modelo que mejor ajustase los datos empíricos de nuestra muestra y el resultado de dividir por el valor del estradiol la fórmula obtenida con el análisis anterior. Repetimos la misma estrategia con una nueva fórmula resultante

de multiplicar el cociente anterior nuevamente por el valor de progesterona (P^2/E)

Calculamos en nuevas variables el logaritmo decimal de estas tres anteriores y del estradiol para poder utilizar tests paramétricos de correlación y comparación de medias entre los valores de estradiol y el resto de parámetros. Para cada una de las tres variables construidas con los valores de progesterona calculamos su mediana, media, desviación estándar y coeficiente de variación; comparamos el grupo en el que se consiguió el embarazo y el que no mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney, equivalente al análisis de la curva ROC; calculamos el área bajo la curva y la adecuación a un modelo de regresión logística univariante con constante igual a cero. Realizamos también un análisis de correlación no paramétrica entre P/E y P^2/E y los valores de estradiol y de progesterona. Para cada uno de los parámetros diagnósticos escogimos un punto de corte adecuado según el criterio de optimización del valor de la fracción etiológica (incidencia en expuestos-incidencia en no expuestos/incidencia en expuestos) y creamos una nueva variable dicotómica para cada una de las anteriores con los valores por debajo y por encima de dicho punto de corte.

Con los dos grupos (normal y elevado) de cada variable calculamos sus respectivas tasas de embarazo y las comparamos mediante el test de χ^2 y una regresión logística simple con constante igual a cero tras haber comprobado que en ninguno de los casos la inclusión del valor absoluto de estradiol o una constante en el modelo de regresión logística multivariante le aportaban mejoría en la significación del modelo. Para todos ellos calculamos prevalencia del fracaso del ciclo, considerado como no consecución de la gestación clínica, odds ratio, sensibilidad, especificidad, índice de Youden, valor predictivo positivo, razón de verosimilitud positiva, fracción etiológica y riesgo atribuible en expuestos.

Del mismo modo comparamos la media de los valores de estradiol y progesterona entre ambos grupos de cada parámetro y valoramos la significación de la diferencia mediante el test de Mann-Whitney para la diferencia de las medias de los valores absolutos y la T de Student para la diferencia de medias de sus logaritmos decimales. Repetimos para la variable dicotómica basada en los valores de progesterona el análisis de los mismos parámetros bayesianos que habíamos hecho con la tasa de embarazo.

RESULTADOS

En la muestra analizada no se consiguió el embarazo en un 52,8 de los ciclos de FIV-ICSI. Ninguno de los tres parámetros diagnósticos analizados (P, P/E y P^2/E) ni el estradiol muestran una adecuación de sus valores a una curva de dis-

tribución Normal según el test de Kolmogorov-Smirnov, por lo que para el uso de cualquier test paramétrico debemos utilizar la transformación logarítmica en vez de los valores originales o utilizar tests no paramétricos. Es importante también tener en cuenta la discrepancia entre media y mediana.

Tras testar varias funciones explicativas de los datos recogidos, observamos que la ecuación que mejor refleja la distribución empírica de los valores de progesterona en función de lo obtenidos para el estradiol es una parábola de eje horizontal con vértice en 0 descrita por la función $P=0,489 \times E^{0,482}$, la cual explica el 22 % de la varianza ($R^2:0,219$, $p<0,001$). Podemos simplificar la fórmula con una mínima corrección, lo que nos da una fórmula sencilla con la que es extraordinariamente fácil trabajar matemáticamente: $P=0,5 \times E^{0,5}$. Comprobamos asimismo que la función resultante de dividir la anterior por el valor de estradiol ($P=0,5 \times E^{-0,5}$) era prácticamente superponible a la que mejor explicaba la distribución empírica de los valores de P/E en función de los de estradiol ($P/E=0,489 \times E^{-0,518}$: $R^2:0,245$, $p<0,001$).

De los valores anteriores se puede deducir, por tanto, que multiplicando ambas fórmulas ($P \times P/E = P^2/E$) se anula la variable independiente, dando por resultado una constante, concretamente 0,25. Comprobamos de nuevo que la fórmula empírica se adapta casi exactamente a este valor ($P^2/E=0,239 \times E^{-0,035}$), siendo la significación de todos los modelos posibles mayor de 0,5, lo que nos indica precisamente que no podemos encontrar ninguna curva que represente mejor los datos encontrados que una recta. Como era de esperar, el parámetro P^2/E es el único cuyos valores son totalmente independientes de los valores de estradiol, existiendo en los otros dos casos una clara correlación lineal entre sus transformaciones logarítmicas.

La diferencia de medias de sus valores entre los grupos con o sin consecución del embarazo sólo resultan significativas para los parámetros P/E y P^2/E , algo comprobado mediante tests no paramétricos directos, test paramétricos de sus logaritmos, regresión logística y análisis de la curva ROC, con idénticos resultados. Sin embargo el área bajo la curva es bastante similar en los cuatro casos, estando en todos ellos por debajo de 0,7.

La tabla 1 ofrece los resultados de los tests estadísticos utilizados con las variables métricas o sus logaritmos decimales. Los puntos de corte elegidos en los tres parámetros testados se relaciona significativamente con la posibilidad de embarazo ($p<0,005$), siendo dicha relación más estrecha en el caso de P^2/E según el test de χ^2 de Wald-Wolfowitz. Especificidad, valor predictivo positivo, fracción atribuible

y demás parámetros bayesianos calculados dependen en gran manera de la prevalencia de la exposición y, con ella, de lo restrictivo que sea el límite elegido. Son así superiores para el valor de P y P/E que necesitan limitar el grupo seleccionado a un 6-7 % y con ello disminuir su sensibilidad, para alcanzar un grado de discriminación similar al de las otras dos variables. Sin embargo, el Índice de Youden es claramente superior en el caso de P^2/E al tener cifras parecidas de especificidad con una sensibilidad mucho mayor.

Al comparar las medias de estradiol a ambos lados del punto de corte elegido para cada parámetro, la diferencia es significativa tanto para P como para P/E, con la particularidad de que el sentido de la discriminación es el contrario entre ambos. Así, mientras un valor de progesterona elevado se asocia con una media superior de estradiol, el cociente P/E elevado selecciona un grupo con niveles de estradiol inferiores. Con el parámetro P^2/E no encontramos diferencia significativa de medias de los valores de estradiol a uno y otro lado del punto de corte, ya sea utilizando tests no paramétricos con los valores originales como tests paramétricos con sus transformaciones logarítmicas. P/E y P^2/E se correlacionan significativamente con los valores de progesterona y con el diagnóstico de LP basado en $P > 1,35$, pero con una gran diferencia en los respectivos OR.

La tabla 2 resume los resultados estadísticos de las pruebas aplicadas a las variable dicotómicas resultantes de aplicar sobre las variables métricas los puntos de corte seleccionados para cada una de ellas.

DISCUSIÓN

El efecto deletéreo sobre las tasas de embarazo observado en los ochenta al usar dosis excesivas en la estimulación ovárica con gonadotropinas se explicó desde el inicio por un supuesto fenómeno de luteinización precoz de los folículos, no siempre precedido de un pico endógeno de LH como efecto de la hiperestimulación ovárica sino explicado con frecuencia como una consecuencia directa de las gonadotropinas exógenas sobre el folículo (7, 10, 11, 15). Tras la difusión del uso de supresores hipofisarios durante la estimulación ovárica para evitar la producción hipofisaria de LH, algunos autores niegan que el aumento preovulatorio de la producción de progesterona en el ovario pueda considerarse una verdadera luteinización precoz (8). Pero independientemente de discusiones sobre la idoneidad del término y asumiendo que son todavía muchos los aspectos no dilucidados sobre sus mecanismos fisiopatológicos últimos, son numerosos los estudios que demuestran la persistencia de una relación entre niveles excesivos de progesterona y menor tasa de embarazo, también con el uso

TABLA 1

Resultados de los análisis estadísticos realizados con las variables métricas

	Estradiol	Progesterone	Progesterone/ Estradiol	Progesterone^2/ Estradiol
Kolmogorov-Smirnov sig	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Kolmogorov-Smirnov of log sig	0,838	0,013	0,481	0,021
modelo propuesto	-	0,5xE^{0,5}	0,5xE^{-0,5}	0,25xE⁰
curva empírica	-	0,489xE^{0,482}	0,489xE^{-0,518}	0,239xE^{-0,035}
R²	-	0,219	0,245	<0,001
p	-	<0,001	<0,001	0,686
no pregnancy OR:	1,025	1,240	1,624	1,603
CI 95% OR	0,948-1,107	0,995-1,543	1,100-2,400	1,111-2,313
p	0,538	0,055	0,015	0,012
area under the curve ROC	0,541	0,53	0,579	0,565
Mann-Whitney U sig.	0,138	0,278	0,004	0,019
median for non pregnancy and pregnancy group	1,801 vs 1,964	0,700 vs 0,700	0,376 vs 0,330	0,254 vs 0,224
Mann-Whitney U sig.	0,138	0,278	0,004	0,019
mean for non pregnancy and pregnancy group	2,089 vs 2,182	0,797 vs 0,720	0,452 vs 0,381	0,422 vs 0,312
T Student of log sig	0,105	0,29	0,009	0,037
median	1,883	0,7	0,358	0,248
mean	2,133	0,761	0,419	0,37
standard deviation	1,159	0,421	0,266	0,469
Coefficient of Variation	0,543	0,553	0,635	1,268
pregnancy rates. ANOVA p:	0,359	0,274	0,009	0,0095
< -1SD	37,7	46,7	56,3	53,7
-1SD to mean	47,5	49,3	53,9	49,6
mean to +1SD	50	50	43	47,9
> +1SD	50	36,4	32,8	33,3

TABLA 2

Resultados de los análisis estadísticos realizados con las variables dicotómicas

	Progesterone > 1,35	Progesterone/Estradiol > 0,85	Progesterone^2/Estradiol > 0,5
Prevalence	0,071	0,060	0,194
pregnancy rate (%)	49,1 vs 22,6	49,0 vs 19,2	51,1 vs 31,0
Wald-Wolfowitz chi2	8,142	8,702	11,08
sig	0,004	0,003	0,001
Logistic Regresion. Wald test	8,428	8,317	11,557
OR	3,429	4,2	2,231
CI 95% OR	1,477-7,957	1,584-11,138	1,405-3,543
OR sig	0,004	0,004	0,001
Sensibility	0,105	0,092	0,253
Especifity	0,966	0,976	0,873
Youden Index	0,071	0,067	0,126
Positive Predictive Value	0,774	0,808	0,690
Likelihood + Ratio	3,069	3,760	1,997
Etiologic Fraction	0,343	0,369	0,292
Attributable Risk in Pathological Goup	0,266	0,298	0,202
median of estradiol	1,835 vs 2,726	1,944 vs 0,898	1,909 vs 1,699
Mann-Whitney U dif of means sig	<0,001	<0,001	0,065
mean of estradiol	2,066 vs 3,005	2,199 vs 1,093	2,174 vs 1,959
T Student dif of log means	<0,001	<0,001	0,111
progesterone median	0,680 vs 1,600	0,700 vs 1,065	0,600 vs 1,200
Mann-Whitney U dif of means sig	<0,001	<0,001	<0,001
progesterone mean	0,684 vs 1,759	0,731 vs 1,224	0,635 vs 1,287
T Student dif of log means	<0,001	0,005	<0,001
OR	-	7,44	57,830
CI 95%OR	-	2,93-18,91	17,01-196,62
OR sig	-	<0,001	<0,001
Sensibility	-	0,258	0,903
Especifity	-	0,955	0,861
Youden Index	-	0,213	0,764
Positive Predictive Value	-	0,308	0,333
Likelihood + Ratio	-	5,778	6,5

de supresión hipofisaria, tanto con agonistas como con antagonistas (6, 31) de la GnRH. La discrepancia de algunos estudios que no encuentran en sus resultados tal relación puede atribuirse a la falta de un punto de corte claramente establecido, variando en distintos estudios en un rango tan amplio como de 0,8 a 5 ng/ml (6, 8, 9, 14, 21, 22, 23). Esta enorme variabilidad es ocasionada, entre otros motivos, por la dependencia del valor de progesterona respecto del grado de estimulación ovárica (22), muy variable en las distintas muestras estudiadas, cada una con un protocolo de tratamiento distinto, lo que imposibilita alcanzar un consenso sobre un punto de corte universal para el diagnóstico de LP basado únicamente en los valores séricos de progesterona.

Es por tanto deseable encontrar nuevos parámetros que identifiquen el tradicionalmente conocido como síndrome de luteinización precoz. Pero mientras no dispongamos de un mejor conocimiento de su fisiopatología el único criterio diagnóstico validado de dicho cuadro es la elevación precoz de los valores absolutos de progesterona sérica y con él debemos validar cualquier nueva propuesta. Creemos que, pese a lo acertado de su objetivo, éste es el principal error de la introducción del cociente P/E como diagnóstico de LP al correlacionarse con la tasa de embarazo -sobre la cual influye gran cantidad de factores- pero no con los valores absolutos de progesterona. En la primera propuesta de su uso sobre ciclos de inseminación artificial sin supresión hipofisaria (2), Younis da por supuesta la correlación entre ambos criterios diagnósticos y no se detiene a demostrarla. Pero de los datos mencionados en el texto de su artículo podemos calcular que, de acuerdo con los puntos de corte por él mismo propuestos, la capacidad de un valor de $P/E > 1$ para diagnosticar los casos con una progesterona $> 1,5$ es bastante escasa, con una sensibilidad de 33 %, una especificidad de 32 % y un valor predictivo positivo de 10,5 %. En su trabajo con ciclos de FIV con supresión hipofisaria (4) ni tan siquiera ofrece los datos brutos a partir de los cuales poder calcular dicha correspondencia.

El siguiente paso, también obviado por Younis y autores posteriores, debería ser estudiar la relación de cualquier nueva fórmula con los valores de estradiol. La crítica habitual al uso de los valores absolutos de progesterona suele ser su estrecha correlación con los valores séricos de estradiol que reflejan directamente la respuesta ovárica a la estimulación (8, 37, 10, 22). Por ello la elección de un nuevo parámetro diagnóstico debe evitar esa dependencia de los valores de estradiol e incluirlo sólo para anular el factor de confusión que la respuesta ovárica supone para el valor de la progesterona. Ésto es algo que P/E cumpliría si entre progesterona y estradiol se diese una relación lineal 1:1. Pero podemos comprobar fácilmente que ésto no es así ya que la

correlación con los valores de estradiol no desaparece con el uso de P/E sino que es similar, aunque de signo contrario (Estradiol Spearman rho 0,468 for P and -0,509 for P/E)

Vemos, por tanto, que el argumento de la superioridad del parámetro P/E frente al valor aislado de progesterona basado en la independencia respecto de los valores de estradiol y, por tanto, del grado de respuesta ovárica, carece de justificación. El modelo propuesto por nosotros creemos que ayuda a clarificar esta confusión. Progesterona y estradiol guardan entre sí una estrecha correlación al final de la fase folicular, pero esta correlación no es lineal sino que ambos valores mantienen una relación cuadrática, de tal modo que la producción de estradiol se corresponde con el cuadruple del cuadrado de la progesterona ($E=4P^2$). O, al revés, los niveles de progesterona son la mitad de la raíz cuadrada de los niveles de estradiol, lo cual corresponde gráficamente a una parábola horizontal con vértice en 0 ($P=0,5xE^{0,5}$).

Para calcular el valor del cociente progesterona/estradiol basta con dividir la fórmula anterior por el valor del estradiol ($P/E=0,5xE^{-0,5}$), lo cual nos permite entender como la correlación encontrada empíricamente entre P/E y E es similar a la que presentaban P y E pero de signo contrario. Lo más interesante del modelo es que basta con multiplicar de nuevo por el valor de progesterona para anular completamente el valor del estradiol ($P^2/E=0,5xE^{0,5} \times 0,5xE^{-0,5}=0,5^2xE^0=0,25$), de tal modo que la fórmula P^2/E se convierte en una constante, precisamente el objetivo que buscábamos. Independientemente del grado de estimulación ovárica el valor medio de P^2/E estará en torno a 0,25 y esta fórmula se convierte en la herramienta ideal para valorar el grado de producción folicular de progesterona sin el sesgo del estradiol.

El otro motivo de elección del cociente P/E es su mejor respuesta en los modelos de regresión logística o curvas ROC con la tasa de embarazo como variable dependiente. Estamos aquí ante un error metodológico repetido en la mayoría de estudios publicados (25, 26, 38, 2, 4, 1, 48, 50), en el que merece la pena detenerse. Ni el valor aislado de progesterona ni el de estradiol son buenos predictores en un modelo de regresión logística univariante del resultado de embarazo. Pero en ambos casos comprobamos como las tasas de embarazo caen por debajo del 40 % en sus valores extremos, tanto por un exceso de progesterona como por un déficit de estradiol.

Por su formulación, el cociente P/E aprovecha en su distribución ambos sucesos y se convierte en un buen discriminador o predictor del fracaso del ciclo por reunir en una sola cifra dos acontecimientos distintos pero relacionados ambos con fracaso del tratamiento como son la LP y la BRO. Ésto

lo hace adaptarse mejor a un test de discriminación de resultados dicotómicos. Ocurre con la regresión logística que depende de una relación lineal entre el valor de la variable independiente y el *logit* o logaritmo neperiano del odd del resultado. Y ocurre especialmente con el test no paramétrico de Mann-Whitney para la comparación de medias, exactamente similar al análisis de la curva ROC, en el que el valor de significación se determina mediante la proporción de, entre todos los posibles pares de casos formados por un caso con evento positivo y otro con evento negativo, aquellos en los que el evento positivo se asocia a un valor mayor de la variable independiente que el evento negativo. La pobre respuesta de la determinación aislada de progesterona en estos modelos se debe a que sólo niveles excesivos se asocian a un detrimento en la tasa de embarazo, mientras que en el resto del espectro tasa de embarazo y nivel de progesterona se asocian positivamente. Por contra el cociente P/E mantiene una relación negativa casi constante entre sus valores y la tasa de embarazo. De esta manera el cociente P/E resulta ser claramente un mejor predictor de embarazo o de fracaso del ciclo (25, 48, 50), pero no necesariamente un mejor criterio diagnóstico de LP ni un mejor predictor de fracaso debido a LP.

Más aún, tal y como apunta Martínez (26), y pese a las conclusiones que extraen varios autores en sus trabajos, el análisis de las áreas bajo la curva lo único que nos indican es que la capacidad discriminante de embarazo de todos estos parámetros utilizados como variable continua es muy similar entre ellos y en todos los casos muy inferior al valor de 0,8 exigible para considerarlo como aceptable. Por ello, y dado que sólo los valores extremos se relacionan con una disminución significativa de la tasa de embarazo, debemos recurrir a la elección de un punto de corte que nos indique a partir de qué valor podemos encontrar un efecto deletéreo sobre el resultado del ciclo.

Dada la escasa capacidad discriminante de la curva ROC en este caso, los métodos habituales para la elección del punto de corte óptimo, como el índice de Youden que optimiza la relación entre sensibilidad y especificidad, no son necesariamente los más adecuados y tienden a ubicarse en valores artificialmente próximos a la mediana, dando como consecuencia valores de prevalencia anormalmente elevados (33-36). Esta elección del punto de corte no es un tema baladí ya que de él depende directamente el diagnóstico final de cada caso, la prevalencia del diagnóstico y las tasas de embarazo asociadas a los grupos que quedan a ambos lados del punto de corte elegido (24). Pese a ello, dicha elección no suele estar suficientemente justificada en los trabajos publicados (6, 23, 25, 2, 4, 1). De hecho, las diferencias publicadas sobre tasas de embarazo que llevan a unos auto-

res a afirmar y a otros a negar la influencia de la luteinización precoz sobre el resultado del ciclo podrían deberse únicamente a la elección de criterios diferentes en la elección del punto de corte, que suele oscilar entre 0,55 y 1,2^z⁹ (14, 25, 27, 25, 4, 8, 22, 23, 2, 1, 29, 30), y que lleva a publicar prevalencias que oscilan entre 13 % y 71% (6, 4, 28, 31, 30).

Desgraciadamente los criterios que no recurren tan solo a los valores de sensibilidad y especificidad como el índice de Youden, resultan habitualmente tediosos y no suelen ser utilizados. Nosotros decidimos utilizar como parámetro de optimización la denominada Fracción Etiológica que representa el porcentaje de los fracasos en el grupo con LP que deberían atribuirse a dicha circunstancia. Calculamos para cada fórmula múltiples variables dicotómicas moviendo el punto de corte cada 0,05 unidades y calculamos para cada uno de ellos distintos parámetros bayesianos que describen su relación con la ocurrencia de embarazo, eligiendo finalmente aquel punto de corte que optimizara la Fracción Etiológica, que varió entre el 29,2 y el 36,9 %.

Obtuvimos de este modo cuatro variables dicotómicas de acuerdo a puntos de corte establecidos en 1,35, 0,85 y 0,5 para P, P/E y P²/E respectivamente. Todos ellos ofrecieron diferencias significativas en la comparación de la media de progesterona sérica por encima y debajo del correspondiente punto de corte. Para determinar el grado de concordancia con el criterio diagnóstico clásico de luteinización precoz como es la progesterona elevada, comparamos la variable P con las otras dos, con resultados claramente favorables a P²/E (OR: 57.83 vs 7,44, *Youden Index*: 0,764 vs 0,213).

Al comparar las tres variables dicotómicas con los valores continuos de estradiol observamos diferencias significativas en P y P/E, mientras que no existen tales diferencias en P²/E, lo que demuestra su independencia respecto del grado de estimulación ovárica, tal y como reclamaba Martínez (26).

Respecto a la tasa de embarazo los distintos parámetros bayesianos varían en función especialmente de la prevalencia, que oscila entre un 6 y un 19 %, pero en todos ellos mostrando una clara diferencia en la tasa de embarazo entre los dos grupos. Varios parámetros bayesianos interesantes como la especificidad, el valor predictivo positivo, la razón de verosimilitud positiva o la fracción etiológica resultan discretamente superiores para la variable P/E. Esto es debido a lo estricto del punto de corte elegido, que se traduce, entre otros, en una sensibilidad de tan solo el 25,8 %. También en el cálculo de la odds ratio (OR) observamos un valor discretamente superior para P/E, pero P²/E ofrece un cálculo mucho más preciso y unos márgenes más estrechos, sin que sean significativas las diferencias en su cálculo con las otras

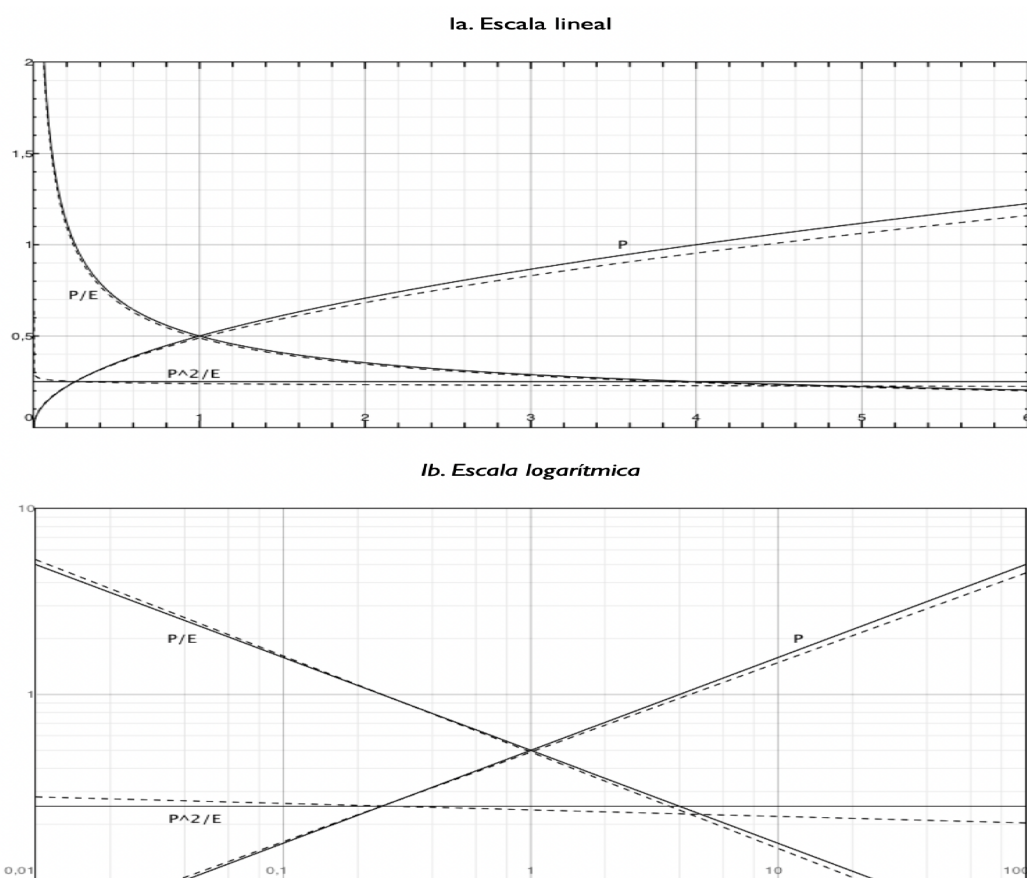
dos variables.

La sencillez del modelo propuesto nos permite también comprobar que el límite del valor de progesterona para el diagnóstico de luteinización precoz no puede ser un valor estático como desde hace décadas se ha propuesto, sino un valor dinámico dependiente del estradiol que podemos calcular de forma exacta. De este modo, partiendo de un punto de corte óptimo de P^2/E en 0'50 podemos trasladarlo al valor de progesterona y considerar que estamos ante un caso de LP cuando el valor de progesterona supera, no un valor ab-

soluta, sino el valor de la raíz cuadrada de la mitad del estradiol ($P \geq (E/2)^{1/2}$). Igualmente podemos considerar que la fórmula P/E propuesta por Younis identifica los casos de LP solo cuando supere el inverso de la raíz cuadrada del doble del estradiol ($P/E \geq 1/(2E)^{1/2}$). Este punto será la unidad -tal y como propone Younis como punto de corte- sólo cuando el nivel de estradiol sea superior a 0,5. Por encima de esta cifra el cociente P/E infradiagnosticará la LP, mientras que por debajo detectará precisamente sólo esta escasa respuesta ovárica.

GRÁFICA 1

Distribución en escala lineal (1a) y logarítmica (1b) de la media de los distintos parámetros analizados en función de los valores de estradiol, según su distribución real (línea discontinua) y según el modelo matemático propuesto (línea continua). 1a. Escala lineal. 1b. Escala logarítmica



Línea continua: modelo propuesto

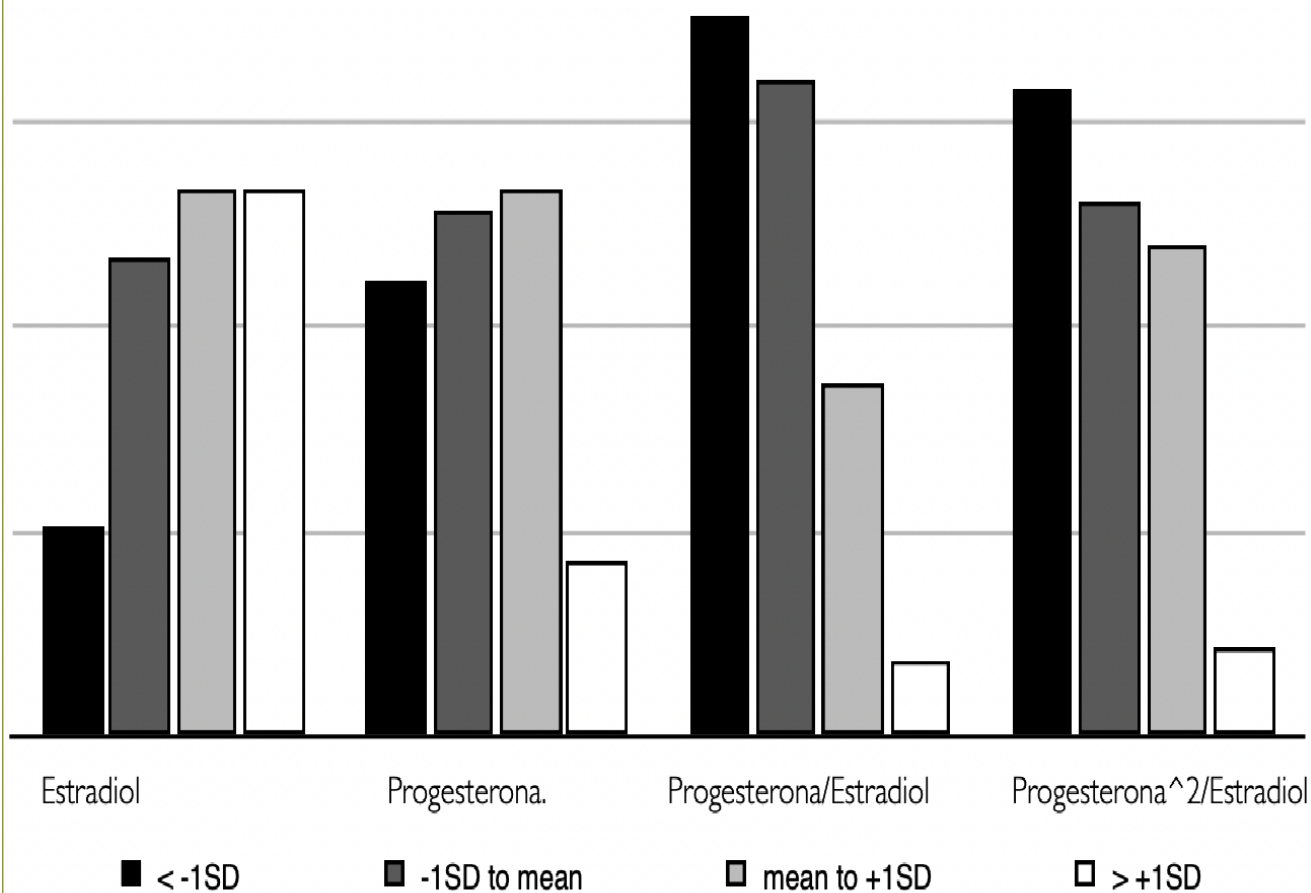
Línea discontinua: curva empírica que mejor representa los valores obtenidos en nuestra muestra.

Curve Fit, Model Summary and Parameter Estimates:

$P=0.5 \times E^{0.5}$	$P=0.489 \times E^{0.428}$	$R^2=0.219$	$p<0.001$
$P/E=0.5 \times E^{-0.5}$	$P/E=0.489 \times E^{-0.518}$	$R^2=0.245$	$p<0.001$
$P^2/E=0.25$	$P^2/E=0.239 \times E^{-0.035}$	$R^2<0.001$	$p=0.686$

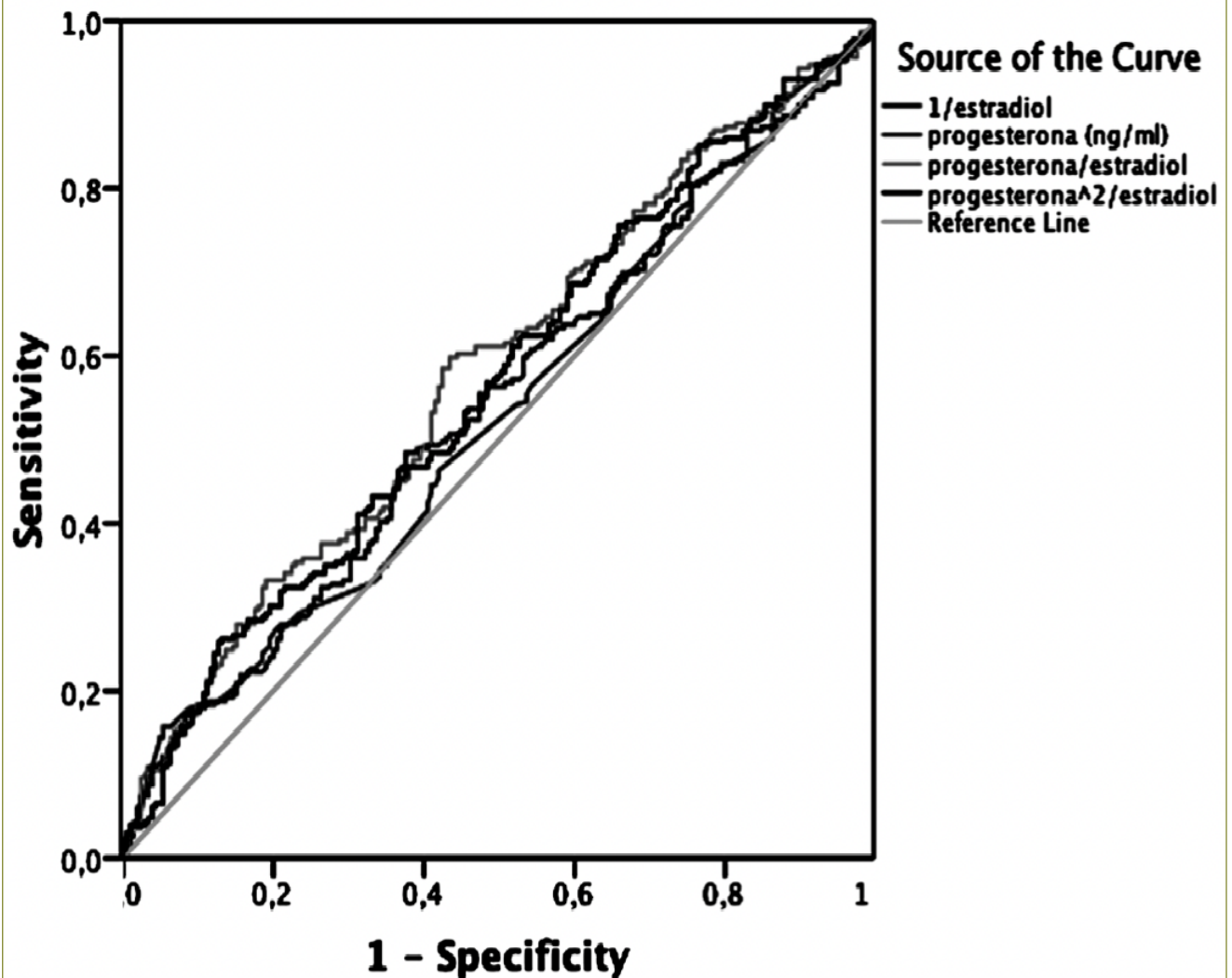
GRÁFICA 2

Tasa de embarazo en cada subpoblación resultante de reagrupar cada una de las cuatro variables analizadas en cuatro grupos con puntos de corte basados en la media y la desviación estándar



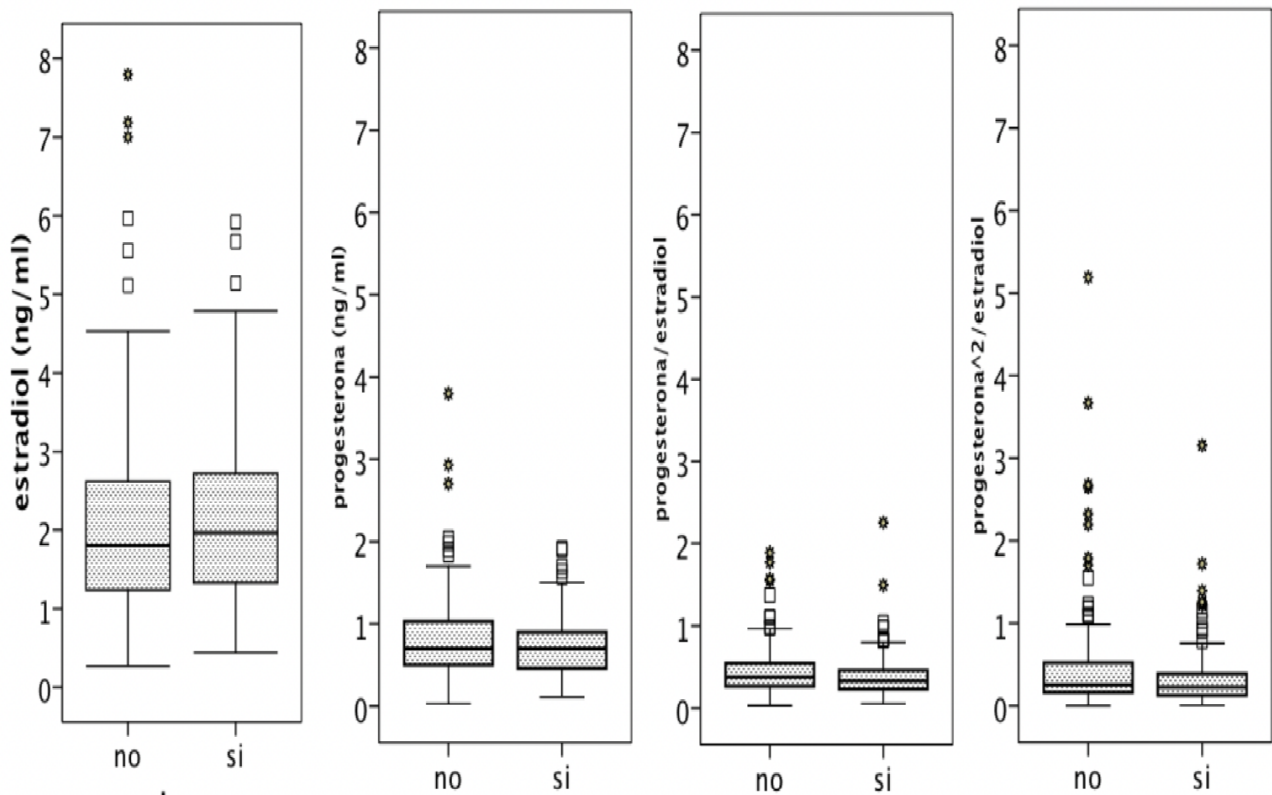
GRÁFICA 3

Curva ROC de los cuatro parámetros analizados respecto del fracaso del ciclo (no embarazo)



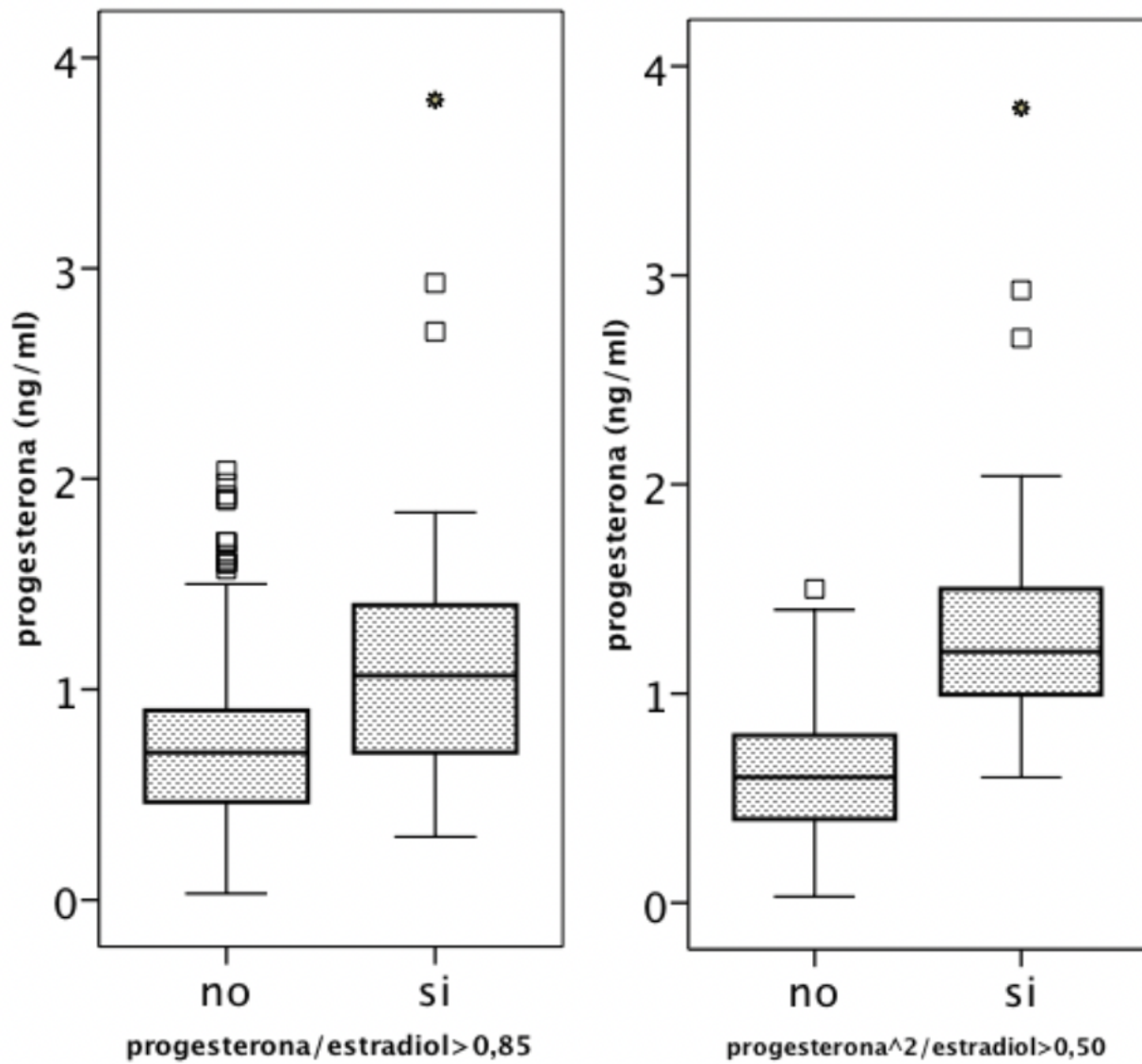
GRÁFICA 4

Distribución de los valores de los cuatro parámetros analizados entre los grupos sin y con consecución de embarazo, con indicación del punto de corte óptimo en cada caso.



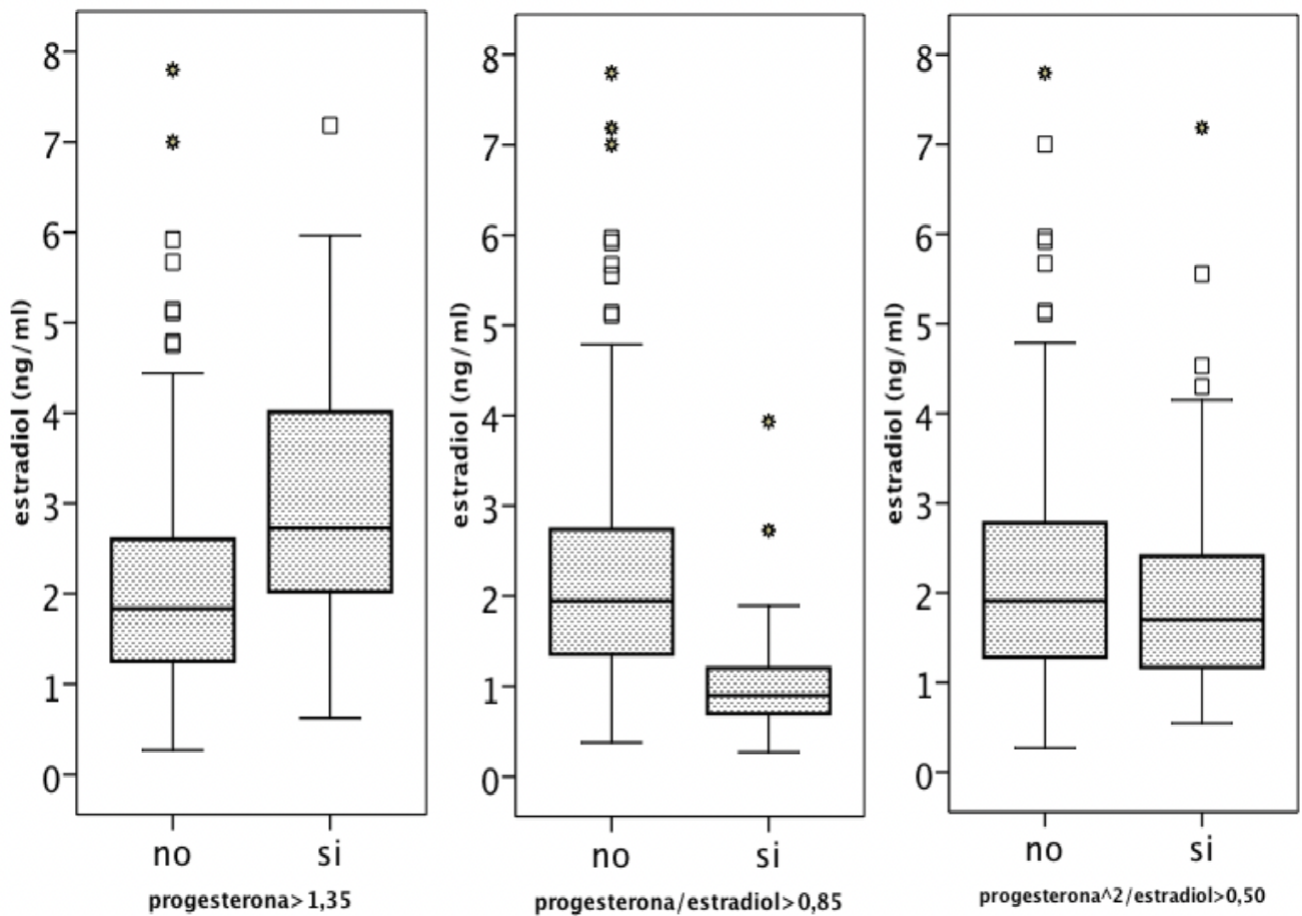
GRÁFICA 5

Distribución de los valores de progesterona sérica entre los grupos seleccionados con los otros dos parámetros analizados, por debajo y por encima de sus respectivos puntos de corte.



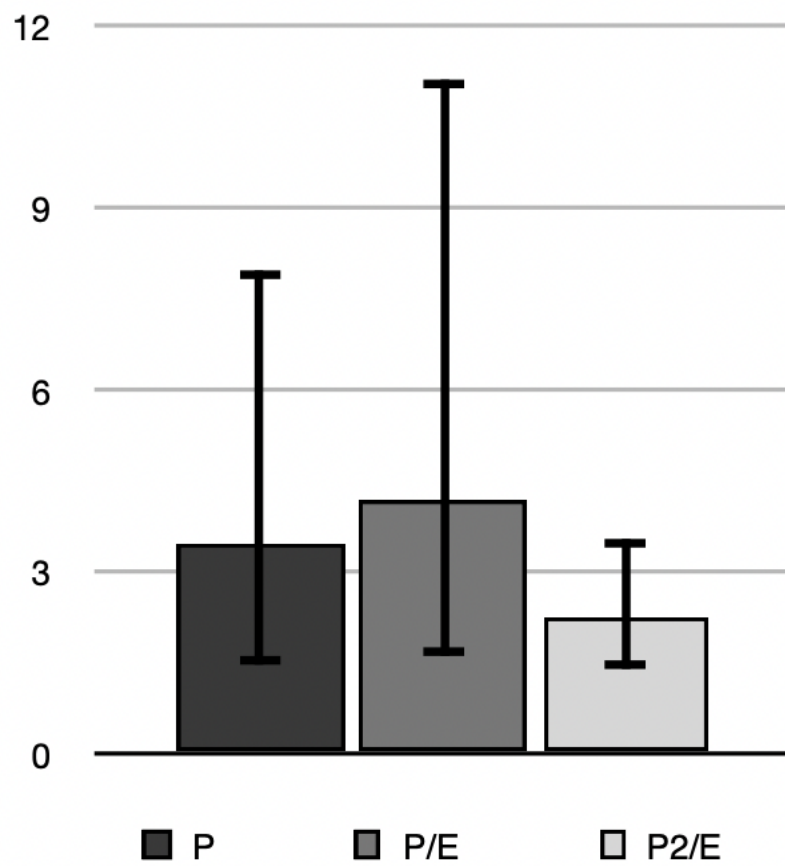
GRÁFICA 6

Distribución de los valores de estradiol sérico entre los grupos seleccionados con los tres parámetros analizados, por debajo y por encima de sus respectivos puntos de corte.



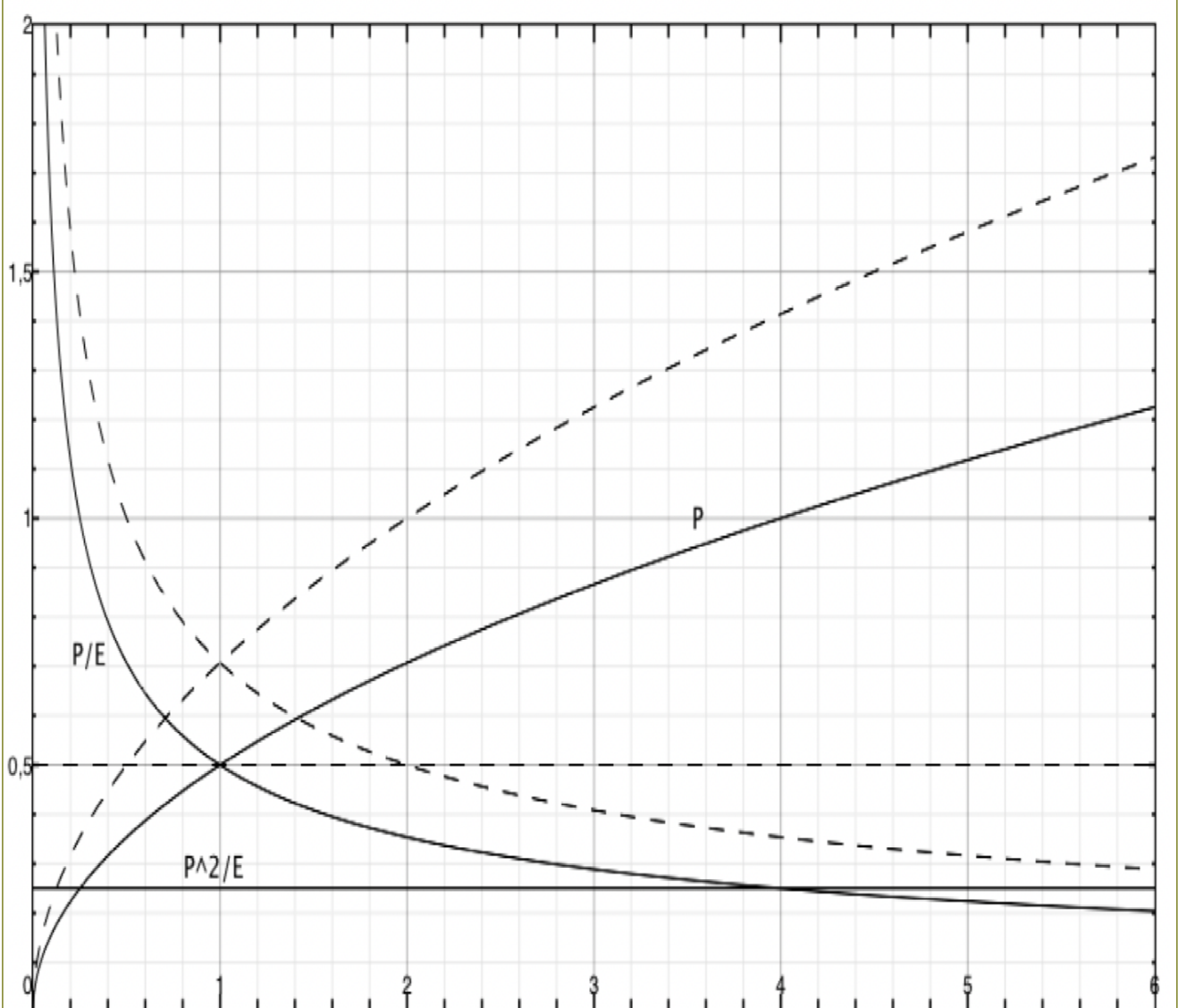
GRÁFICA 7

OR y su correspondientes IC 95% para fracaso del ciclo (no embarazo) de los cuatro parámetros analizados



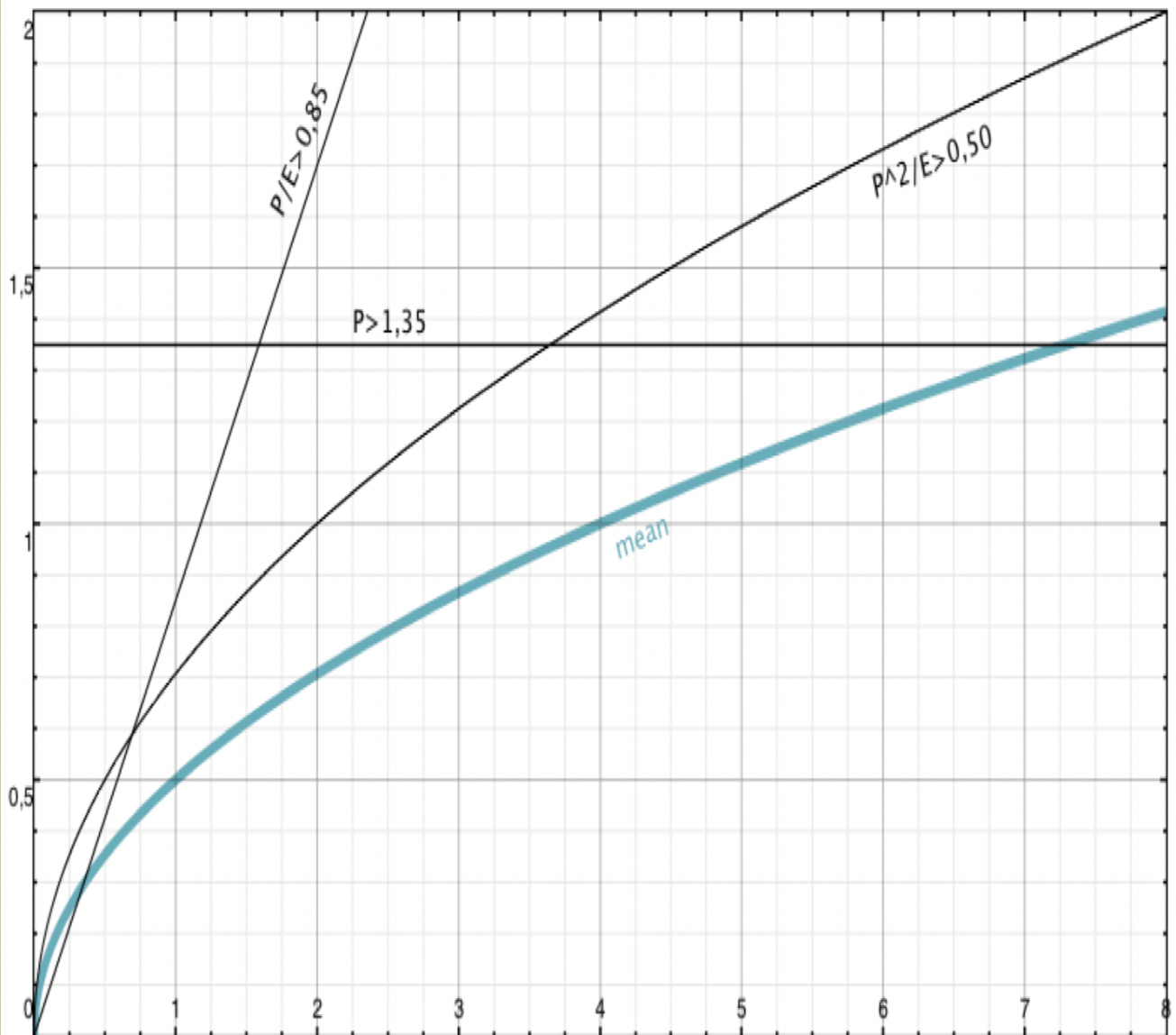
GRÁFICA 8

Distribución de la media de los valores de los tres parámetros analizados (y) respecto a los valores de estradiol (x), y los correspondientes puntos de corte dinámicos que optimizan el pronóstico de un peor pronóstico.



GRÁFICA 9

Distribución de los valores de la media de progesterona sérica (y) respecto a los valores séricos de estradiol (x) y puntos de corte para los valores de progesterona según los tres parámetros analizados.



CONCLUSIONES

En general los resultados de las tres variables dicotómicas analizadas muestran una capacidad predictiva de fracaso del ciclo similar entre ellas. Pero la fórmula propuesta (P2/E) presenta la clara ventaja respecto al simple cociente P/E de una mayor correlación con el único criterio validado de luteinización precoz por el momento como es un nivel excesivo de progesterona, y, muy especialmente, de la total independencia de los valores séricos de estradiol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lai T-H, Lee FK, Lin TK, Horng SG, Chen SC, Chen YH, Wang PC. An increased serum progesterone-to-estradiol ratio on the day of human chorionic gonadotropin administration does not have a negative impact on clinical pregnancy rate in women with normal ovarian reserve treated with a long gonadotropin releasing hormone agonist protocol. *Fertil Steril* 2009;92:508-14
2. Younis JS, Haddad S, Matilsky M, Ben-Ami M. Premature luteinization: could it be an early manifestation of low ovarian reserve?. *Fertil Steril* 1998;69:461-5
3. Martínez F, Coroleu B, Clua E, Tur R, Buxaderas R, Parera N, et al. Serum progesterone concentrations on the day of HCG administration cannot predict pregnancy in assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online* 2004;8:183-90.
4. Younis JS, Matilsky M, Radin O, Ben-Ami M. Increased progesterone/estradiol ratio in the late follicular phase could be related to low ovarian reserve in in vitro fertilization-embryo transfer cycles with a long gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 2001;76:294-9
5. Younis JS, Ben-Shlomo I, Ben-Ami M. Premature luteinization defined by an increased progesterone/estradiol ratio on day of human chorionic gonadotropin administration is a manifestation of diminished ovarian responsiveness to controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2010;93:e29
6. Bosch E, Valencia I, Escudero E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2003;80:1444-9
7. Kostyk SK, Dropcho EJ, Moltz H, Swartwout JR. Ovulation in immature rats in relation to the time and dose of injected human chorionic gonadotropin or pregnant mare serum gonadotropin. *Biol Reprod* 1978; 19:1102-7
8. Givens CR, Schriock ED, Dandekar PV, Martin MC. Elevated serum progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration do not predict outcome in assisted reproduction cycles. *Fertil Steril* 1994;62:1011-7
9. Schoolcraft W, Sinton E, Schlenker T, Huynh D, Hamilton F, Meldrum DR. Lower pregnancy rate with premature luteinization during pituitary suppression with leuprolide acetate. *Fertil Steril* 1991;55:563-6
10. Ben-rafael Z, Strauss JF, Mastroianni L, Flickinger GL. Differences in ovarian stimulation in human menopausal gonadotropin treated woman may be related to follicle-stimulating hormone accumulation. *Fertil Steril* 1986;46:586-92
11. Collins RL, Williams RF, Hodgen GD. Endocrine consequences of prolonged ovarian hyperstimulation: hyperprolactinemia, follicular atresia and premature luteinization. *Fertil Steril* 1984;42:436-45
12. Hamori M, Stuckensen JA, Rumpf D, Kniewald A, Kurz CS. Premature luteinization of follicles during ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1987;2:639-43
13. McFaul PB, Traub AI, Thompson W. Premature luteinization and ovulation induction using human menopausal gonadotrophin or pure follicle stimulating hormone in patients with polycystic ovary syndrome. *Acta Eur Fertil* 1989;20:157-61
14. Feldberg D, Goldman GA, Ashkenazi J, Dicker D, Shelef M, Goldman JA. The impact of high progesterone levels in the follicular phase of in vitro fertilization (IVF) cycles: a comparative study. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1989;6:11-4
15. Opavsky MA, Armstrong DT. Effects of luteinizing hormone on superovulatory and steroidogenic responses of rat ovaries to infusion with follicle-stimulating hormone. *Biol Reprod* 1989;40:15-25
16. Check JH, Chase JS, Nowroozi K, Dietterich CJ. Premature luteinization: treatment and incidence in natural cycles. *Hum Reprod* 1991;6:190-3
17. Zimmermann R, Bohnet HG, Weise HC, Leidenberger FA. Preliminary report about a modified gonadotropin (human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin) treatment in infertile patients with premature luteinization. *Fertil Steril* 1984;41:714-8
18. Fleming R, Haxton MJ, Hamilton MP, McCune GS, Black WP, McNaughton MC, Coutts JR. Successful treatment of infertile women with oligomenorrhoea using a combination of an LHRH agonist and exogenous gonadotrophins. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:369-73
19. Fleming R, Haxton MJ, Hamilton MP, McCune GS, Black WP, McNaughton MC, Coutts JR. The use of GnRH analogues in combination with exogenous gonadotrophins in infertile women. *Acta Endocrinol Suppl* 1988;288:77-84
20. Dodson WC. Role of gonadotropin releasing hormone agonists in ovulation induction. *J Reprod Med* 1989;34:76-80
21. Shulman A, Ghetler Y, Beyth Y, Ben-Nun I. The significance of an early (premature) rise of plasma progesterone in in vitro fertilization cycles induced by a "long protocol" of gonadotropin releasing hormone analogue and human menopausal gonadotrophins. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:207-11
22. Givens CR, Schriock ED, Dandekar PV, Martin MC. Elevated serum progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration do not predict outcome in assisted reproduction cycles. 1994;62:1011-7
23. Nikolettos N, Asimakopoulos B, Köster F, Schöpfer B, Schulz Ch, Caglar GS, Efthimiadou A, Pagonopoulou O, Diedrich K, Al-Hassani S. Cytokine profile in cases with premature elevation of progesterone serum concentrations during ovarian stimulation. *Physiol Res* 2008;57:215-24.
24. Ragland DR. Dichotomizing continuous outcome variables: dependence of the magnitude of association and statistical power on the cutpoint. *Epidemiology* 1992;3:434-40
25. Elgindy EA. Progesterone level and progesterone/estradiol ratio on the day of hCG administration: detrimental cutoff levels and new treatment strategy. *Fertil Steril* 2011;95:1639-44
26. Martínez F. Progesterone level and progesterone/estradiol ratio on the day of hCG administration: detrimental cutoff levels and new treatment strategy?. *Fertil Steril* 2011;In Press:doi:10.1016/j.fertnstert.2011.04.013
27. Özçakir HT, Levi R, Tavmergen E, Göker EN. Premature luteinization defined as progesterone/estradiol ratio > 1 on hCG administration day seems to adversely affect clinical outcome in long gonadotropin-releasing hormone agonist cycles. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30:100-4
28. Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Pozzobon C, Tank P, Tournaye H, Bourgain C, Van Steirteghem A, Devroey P. Progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration impairs pregnancy outcome in day 3 single-embryo transfer, while has no effect on day 5 single blastocyst transfer. *Fertil Steril* 2009;91:949-52
29. Ou YC, Lan KC, Chang SY, Kung FT, Huang FJ. Increased progesterone/estradiol ratio on the day of HCG administration adversely affects success of in vitro fertilization-embryo transfer in patients stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist and recom-

- binant follicle-stimulating hormone. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008;47:168-74
30. **Elnashar AM.** Progesterone rise on the day of HCG administration (premature luteinization) in IVF: an overdue update. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:149-55
 31. **Steward RG, Gill I, Williams DB, Witz CA, Griffith J, Haddad GF.** Cetrorelix lowers premature luteinization rate in gonadotropin ovulation induction-intrauterine insemination cycles: a randomized-controlled clinical trial. *Fertil Steril* 2011;95:434-6
 32. **Melo MA, Meseguer M, Garrido N, Bosch E, Pellicer A, Remohí J.** The significance of premature luteinization in an oocyte-donation programme. *Human Reprod* 2006;21:1503-7
 33. **Rücker G, Schumacher M.** Summary ROC curve based on a weighted Youden index for selecting an optimal in meta-analysis of diagnostic accuracy. *Stat Med* 2010;29:3069-78
 34. **Schisterman EF, Faraggi D, Reiser B, Hu J.** Youden Index and the optimal threshold for markers with mass at zero. *Stat Med* 2008;27:297-315
 35. **Fluss R, Faraggi D, Reiser B.** Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom J* 2005;47:458-72
 36. **Perkins NJ, Schisterman EF.** The Youden Index and the optimal cut-point corrected for measurement error. *Biom J* 2005;47:428-41
 37. **Kemeter P, Salzer H, Breitenacker G, Friedrich F.** Progesterone, oestradiol-17 beta and testosterone levels in the follicular fluid of tertiary follicles and Graafian follicles of human ovaries. *Acta Endocrinol* 1975;80:686-704
 38. **Venetis CA, Kolibianakis EM, Papanikolaou E, Bontis J, Devroey P, Tarlatzis BC.** Is progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotrophin administration associated with the probability of pregnancy in in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007;13:343-55
 39. **Kaponis A, Chronopoulou E, Decavalas G.** The curious case of premature luteinization. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:1723-40.
 40. **Kyrou D, Al-Azemi M, Papanikolaou E, Donoso P, Tziomalos K, Devroey P, et al.** The relationship of premature progesterone rise with serum estradiol levels and number of follicles in GnRH antagonist/recombinant FSH-stimulated cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162(2):165-8.
 41. **Papanikolaou E, Pados G, Grimbizis G, Bili E, Kyriazi L, Polyzos N, et al.** GnRH-agonist versus GnRH antagonist IVF cycles: is thereproductive outcome affected by the incidence of progesterone-elevation on the day of HCG triggering? A randomized prospective study. *Hum Reprod* 2012;27(6):1822-8.
 42. **Shufaro Y, Sapir O, Oron G, Haroush AB, Garor R, Pinkas H, et al.** Progesterone-to-follicle index is better correlated within vitro fertilization cycle outcome than blood progesterone level. *Fertil Steril* 2015;103(3):669-74. e3.
 43. **Cui N, Zhang J, Xu Y, Jiang L, Yang A, Hao G.** Premature progesterone rise positively correlates with clinical pregnancy rate in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) patients with good ovarian response. *Horm Metab Res* 2017;49(05):372-9.
 44. **Aflatoonian A, Davar R, Hojjat F.** Elevated serum progesterone/MII oocyte ratio on the day of human chorionic gonadotropin administration can predict impaired endometrial receptivity. *Iranian J Reprod Med* 2014;12(6):427.
 45. **Elgindy EA.** Progesterone level and progesterone/estradiol ratio on the day of hCG administration: detrimental cutoff levels and new treatment strategy. *Fertil Steril* 2011;95(5):1639-44.
 46. **Guijarro Ponce JA, Nunez Calonge R.** Diagnostic value of progesterone level and progesterone/estradiol ratio on the day of human chorionic gonadotropin administration. *Fertil Steril* 2011;96(2)
 47. **Keltz MD, Stein DE, Berin I, Skorpinski J.** Elevated progesterone-to-estradiol ratio versus serum progesterone alone for predicting poor cycle outcome with in vitro fertilization. *J Reprod Med* 2012;57(1-2)
 48. **Arora R, Chan C, Ye XY, Greenblatt EM.** Progesterone, progesterone