



# Efecto del tiempo de duración del soporte de fase lútea en las tasas de aborto en pacientes receptoras de embriones. Estudio comparativo entre las semanas 10 y 12 de gestación

## Impact of the duration time of the luteal phase support on abortion rates in embryo receiving patients. Comparative study between weeks 10 and 12 of pregnancy.

Marco David Del Cueto-Aguilera, Luis Humberto Sordia-Hernández, Felipe Arturo Morales-Martínez, Otto Hugo Valdés-Martínez, Enrique González-Báez, Sara Peña-Lizola

### Resumen

**OBJETIVOS:** Evaluar el momento de retiro de la terapia de soporte de fase lútea a las 10 y 12 semanas de gestación y analizar la frecuencia de amenaza de aborto y aborto espontáneo en pacientes receptoras de embriones congelados o donados.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio observacional, prospectivo, comparativo, en el que se incluyeron pacientes que recibieron transferencia de embriones congelados o donados entre 2015 y 2018. Las pacientes se dividieron en dos grupos: grupo 1, que incluyó pacientes a las que se les retiró el soporte de fase lútea a la semana 10 de gestación y grupo 2, que incluyó pacientes a las que se les retiró el soporte a la semana 12. Se evaluó la frecuencia de amenaza de aborto y de aborto espontáneo.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 70 pacientes, 30 en el grupo 1 y 40 en el grupo 2. En el grupo 1 nueve pacientes (30%) tuvieron amenaza de aborto y un aborto (3.3%). En el grupo 2 hubo 11 (27.5%) mujeres con amenaza de aborto y dos abortos (5%). La diferencia no fue estadísticamente significativa.

**CONCLUSIONES:** No se encontró diferencia en la frecuencia de amenaza de aborto ni de abortos espontáneos al retirar el soporte de fase lútea a la semana 10 o 12 del embarazo en pacientes que recibieron transferencia de embriones congelados o donados.

**PALABRAS CLAVE:** Progesterona; fase lútea; embriones congelados; embriones donados; amenaza de aborto; aborto espontáneo.

### Abstract

**OBJECTIVES:** To evaluate if the perfect moment to withdraw the luteal phase therapy support is between week 10 and 12 of gestation, and to analyze the incidence of threatened and spontaneous abortion in patients with frozen or donated embryos.

**MATERIAL AND METHOD:** An observational, prospective and comparative study including patients underwent to frozen or donated embryos transfer from 2015 to 2018. Patients were divided into two groups: group 1, patients in which the luteal therapy support was removed at 10 weeks of gestation, and group 2, patients in which luteal therapy support was removed at 12 weeks of gestation. Frequency of threatened abortion and spontaneous abortion was evaluated.

**RESULTS:** There were included 70 patients, 30 in group 1 and 40 in group 2. In group 1, nine patients (30%) had threatened abortion and one spontaneous abortion (3.3%). In group 2, 11 patients (27.5%) had threatened abortion and two spontaneous abortions (5%). The difference between groups was not statistically significant.

Servicio de Biología de la Reproducción Humana, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

**Recibido:** julio 2019.

**Aceptado:** septiembre 2019.

### Correspondencia

Marco David Del Cueto Aguilera  
mdelcueto4@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Del Cueto-Aguilera MD, Sordia-Hernández LH, Morales-Martínez FA, Valdés-Martínez OH y col. Efecto del tiempo de duración del soporte de fase lútea en las tasas de aborto en pacientes receptoras de embriones. Estudio comparativo entre las semanas 10 y 12 de gestación. Reproducción (México). 2019; Vol. 10: 16 de octubre 1-8  
<https://doi.org/10.24245/rmmr.v10id.3551>

**CONCLUSIONS:** There is no difference in the frequency of threatened or spontaneous abortion when luteal phase therapy support is removed in week 10 or 12 of gestation in women undergoing frozen or donated embryo transfer.

**KEYWORDS:** Progesterone; Luteal phase; Frozen embryos; Donated embryos; Threatened abortion; Spontaneous abortion.

## ANTECEDENTES

La infertilidad se define como la falla de una pareja para concebir posterior a 12 meses de relaciones sexuales sin anticoncepción en mujeres menores de 35 años y posterior a 6 meses de relaciones sexuales sin anticoncepción en mujeres mayores de 35 años.

La incidencia global de infertilidad ha permanecido estable en los últimos 30 años. Su prevalencia se estima en 9%; sin embargo, la demanda por los servicios de infertilidad ha crecido de manera importante.<sup>1</sup>

En cuanto a la fase lútea, en 1949 Jones reportó como causa de infertilidad y de abortos recurrentes la secreción alterada de progesterona ovárica o, posiblemente, un defecto uterino intrínseco. Este investigador fue el primero en utilizar los óvulos vaginales con progesterona. En la bibliografía se diagnostican defectos de la fase lútea en 3 a 20% de las pacientes infértiles y en 25 a 60% de las pacientes con abortos recurrentes. Además, se informa su existencia en 20 a 50% de mujeres tratadas con citrato de clomifeno. Sin embargo, la verdadera incidencia de defectos de fase lútea es difícil de evaluar debido a la variación de los criterios diagnósticos, la relativa falta de precisión de la estimación de la fecha del endometrio y la ausencia de comprensión clara de la variación normal de la histología y la función del endometrio en las mujeres fértiles. Con la excepción de los abortos recurrentes,

los defectos de la fase lútea no se asocian con ningún síntoma característico.<sup>2</sup>

Se han descrito diversos tipos de deficiencia de fase lútea: 1) el endometrio fuera de fase cronológica, con fase lútea de duración normal; 2) el desarrollo disincrónico de las glándulas y del estroma endometrial; 3) el endometrio en fase, con fase lútea breve (< 10 días). Se supone que el retraso del desarrollo cronológico del endometrio y la asincronía glanduloestromática alteran la fertilidad porque debilitan la implantación. En mujeres con fases lúteas breves (evaluadas por temperatura corporal basal), parece haber mayor incidencia de abortos subclínicos.<sup>2</sup>

La fisiopatología de las deficiencias de fase lútea abarca, al parecer, diversos mecanismos: 1) desarrollo folicular anormal que lleva a la falta de ovulación (síndrome del folículo luteinizado intacto); 2) luteinización inadecuada y posterior secreción deficiente de progesterona; 3) hipocolesterolemia que causa disminución de la secreción de la progesterona como resultado de menor aporte de los precursores esteroides; 4) anomalías uterinas que alteren la función endometrial, incluyendo los miomas submucosos que pueden afectar la circulación endometrial, la endometritis y los defectos de los receptores de las hormonas esteroides. La manipulación farmacológica de la función ovárica (inducción de la ovulación con GnRH, las gonadotrofinas menopáusicas y el citrato de clomifeno) se asocia con deficiencia de fase lútea. El



citrato de clomifeno se relaciona con esta alteración en 25-50%. Se postula que esta maduración endometrial anormal es un factor principal que causa la relación baja entre la concepción y la ovulación, además de la mayor tasa de abortos relacionada con esta medicación. La secreción óptima de FSH, la oleada inadecuada de LH, o ambas, en mujeres tratadas con clomifeno pueden causar un cuerpo lúteo con deficiencia secretora. En teoría, el efecto antiestrogénico de esta medicación en el endometrio podría contribuir a maduración alterada del endometrio. Sin embargo, las concentraciones de receptores endometriales de las hormonas esteroideas no siempre están alteradas en mujeres tratadas con este medicamento y pueden reflejar más bien un estado de anovulación.<sup>2</sup>

Se han hallado concentraciones séricas bajas de progesterona y estrógenos durante la fase lútea en algunos estudios, mientras que otros opinan lo contrario. Los análisis de los receptores endometriales de las hormonas esteroideas en las mujeres con defectos de la fase lútea han dado resultados inconstantes.<sup>3</sup>

En relación con las biopsias secuenciales con defectos de la fase lútea, algunos demuestran disminución en el número de receptores nucleares en la fase proliferativa, hallazgo sugerente de la disminución de la estimulación estrogénica del endometrio, pero otros estudios reportan aumento en el número de receptores de progesterona en pacientes con defecto de la fase lútea, hallazgo compatible con menor concentración de progesterona durante la fase lútea. Otros autores no han encontrado alteraciones en los receptores endometriales en pacientes con defecto de la fase lútea. Es probable que estos resultados variados reflejen la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes estudiadas y los diferentes criterios diagnósticos.

Para algunos autores, la biopsia endometrial como diagnóstico implica que esté fuera de fase o una

duración anormal de la fase lútea en dos ciclos consecutivos. Esta biopsia, realizada dos o tres días antes de la menstruación puede indicar que el desarrollo del endometrio esté retrasado en más de dos días. El éxito de un embarazo está en la fertilización, implantación y posimplantación. Los problemas en las dos primeras causan infertilidad y en la tercera pueden causar aborto recurrente. La eficacia de la fertilización *in vivo* e *in vitro* es de alrededor de 85%; mientras que la fecundidad es solo de 20 a 25% en mujeres menores de 30 años, por lo que, al parecer, la implantación es la limitante mayor en el proceso reproductivo.<sup>2</sup>

La implantación requiere una preparación compleja del endometrio, que comienza en la fase proliferativa y se extiende hasta la fase lútea.

La hipótesis de que el soporte de la fase lútea con progesterona exógena o hCG mejora las tasas de embarazo se estableció por la evidencia de un estudio control en el que a la pareja infértil se le realizaba una inseminación con donante y se distribuyeron al azar para recibir hCG o un placebo en la fase lútea. Estudios posteriores en los que se usaron hCG o progesterona dieron resultados contradictorios acerca del soporte de la fase lútea. Por esto se realizó un metanálisis de todos los estudios relevantes del tema, para determinar que el soporte mejora las probabilidades de embarazo. El soporte hormonal en la fase lútea se ha usado de rutina en fertilización *in vitro* (FIV) en algunos centros. Esto está basado en observaciones realizadas en ciclos de FIV, en los que las concentraciones mayores de progesterona se correlacionaron significativamente con embarazo. Sin embargo, en la bibliografía, estudios con distribución al azar de soporte de la fase lútea en FIV y con otros tratamientos de infertilidad han dado resultados muy variables. En el metanálisis realizado por Soliman y colaboradores, encontraron ocho estudios con tasas de embarazo significativamente mayores en los grupos tratados con progesterona, ya fuera por vía intramuscular u oral en varias dosis. La ex-

perencia que se tiene acerca del soporte de fase lútea se basa predominantemente en estudios de FIV, donde la aspiración del ovocito implica la destrucción de células de la teca y granulosa, que en algún momento servirán como soporte de la fase lútea.<sup>2</sup>

La progesterona es un requisito para el desarrollo del endometrio y la implantación del embrión. La exposición adecuada a progesterona y el anterior estímulo estrogénico son esenciales para la transformación del endometrio a una fase receptiva.<sup>4,5</sup>

En mujeres con fertilidad probada, la producción endógena de progesterona por parte del cuerpo lúteo es suficiente para apoyar la implantación del embrión en un ciclo ovulatorio natural.

A partir del segundo mes comienza a ser secretada por la placenta y su producción se ve aumentada durante el transcurso del embarazo.<sup>3</sup>

Sin embargo, las mujeres que se someten a transferencia de embriones congelados a menudo son subfértiles o infértiles, y su producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo puede ser insuficiente durante sus ciclos naturales.<sup>2</sup>

La producción de progesterona inadecuada durante la fase lútea o periodo de embarazo temprano puede resultar en falla de implantación o aborto espontáneo.

Un estudio de cohorte reciente sugiere que la complementación con progesterona vaginal para el apoyo de fase lútea en los ciclos de TEC natural es benéfica para el resultado del embarazo.<sup>2</sup>

Se ha demostrado claramente que el soporte de fase lútea mejora la tasa de embarazo en mujeres sometidas a fertilización *in vitro*.<sup>6</sup>

La administración de progesterona exógena para el apoyo de la fase lútea se ha convertido

en un estándar de la práctica. Las inyecciones intramusculares de progesterona en aceite y la administración vaginal de progesterona son las principales vías de administración. Sin embargo, en un estudio se encontró que no hay diferencia en cuanto a resultados con la administración de cada una, por lo que las pacientes prefieren la administración de la progesterona vía vaginal ya que no se someten a la molestia de la aplicación intramuscular.<sup>7</sup>

La amenaza de aborto es la existencia de hemorragia, contractilidad uterina o ambas en un embarazo viable de 20 semanas o menos de gestación, con ausencia de modificaciones cervicales.

En su mayor parte, el sangrado es ocasionado por la implantación trofoblástica en el endometrio. El 75% de los abortos ocurren en las primeras ocho semanas de embarazo. Riesgo global de aborto: sin antecedente de éste o con al menos un hijo nacido vivo; la prevalencia de aborto es de aproximadamente 12%. Este porcentaje aumenta con la edad y puede llegar a 50% en mujeres de 35 años o mayores.<sup>8</sup>

Hoy día no existe un régimen ya establecido y estudiado de la forma en la que se debe retirar la terapia de soporte de fase lútea en mujeres sometidas a transferencia de embriones congelados o donados. Se sabe que la placenta es capaz de sustentar el embarazo hacia la semana 10 a 12 de gestación en la que ya produce la progesterona necesaria, por lo que en esa fecha se retira la terapia; incluso hay estudios en los que se retira en la semana 14.<sup>2,9,10</sup> De manera rutinaria se administra progesterona vía vaginal a dosis de 600 mg/día hasta la semana 12 de gestación.

También se ha observado incidencia de amenaza de aborto de 20 a 25% posterior al retiro de la terapia de soporte de fase lútea.



Los objetivos de este estudio son: evaluar el retiro de la terapia de soporte de fase lútea a las 10 y 12 semanas de gestación y analizar la frecuencia de amenazas de aborto en pacientes receptoras de embriones congelados o donados; identificar la tasa de amenaza de aborto en pacientes receptoras de embriones congelados o donados; identificar la tasa de amenaza de aborto en pacientes que suspenden la terapia de soporte de fase lútea a las 10 y 12 semanas de gestación; comparar las tasas de amenaza de aborto entre las pacientes de los diferentes grupos de estudio.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, prospectivo, sin distribución al azar, comparativo, en el que se incluyeron pacientes femeninas de 18 a 45 años de edad con diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria que acudieron al servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León entre 2015 y 2018 y que se sometieron a transferencia de embriones congelados o donados.

Se analizaron los expedientes de las pacientes a quienes se les efectuó transferencia de embriones congelados o donados; también se obtuvo el consentimiento informado verbal de las pacientes que consistió en explicarles con lenguaje coloquial la metodología del estudio, así como los objetivos particulares y los posibles beneficios y se dividieron en dos grupos:

1. Pacientes en quienes se suspendió la terapia de soporte de fase lútea a las 10 semanas de gestación.
2. Pacientes en quienes se suspendió la terapia de soporte de fase lútea a las 12 semanas de gestación.

## Análisis estadístico

Se utilizó SPSS versión 21. Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar y las variables categóricas como frecuencias y proporciones relativas.

La significación estadística se determinó calculando el valor de  $p < 0.05$  mediante la prueba t de Student de muestras independientes.

## Comité de ética

El proyecto fue sometido para aprobación por el comité de ética de esta institución. Se registró con la clave: GI16-001.

## RESULTADOS

Se incluyeron 70 pacientes, de las que 30 pertenecían al grupo 1 (retiro de soporte de fase lútea a la semana 10) y 40 al grupo 2 (retiro de soporte de fase lútea a la semana 12). Las variables demográficas y clínicas se muestran en el **Cuadro 1**. La edad promedio del grupo 1 fue de  $35.6 \pm 5.52$  años y del grupo 2 fue de  $38 \pm 5.9$  años. Once pacientes del grupo 1 (36.6%) y 18 del grupo 2 (45%) tenían IMC normal, 12 (40%) y 20 (50%) tenían sobrepeso, respectivamente, siete (23.33%) y una (2.5%) obesidad tipo I, respectivamente y solo una paciente del grupo 2 (2.5%) tenía obesidad tipo III.

En cuanto al número de embarazos del grupo 1, 21 (70%) eran nuligestas, cinco (16.6%) habían tenido un embarazo, dos (6.6%) habían tenido dos y dos (6.6%) habían tenido tres. Del grupo 2, 21 (52.5%) eran nuligestas, cinco (12.5%) habían tenido un embarazo, 12 (30%) habían tenido dos, una (2.5%) tres y una (2.5%) cuatro.

Del grupo 1, 21 pacientes (70%) tenía diagnóstico de infertilidad primaria y 9 (30%) infertilidad secundaria. Del grupo 2, 21 pacientes (52.5%)

**Cuadro 1.** Características demográficas y clínicas de 70 pacientes sometidas a transferencia de embriones congelados

Características	Grupo 1, n = 30	Grupo 2, n=40	Análisis p
Edad (media $\pm$ DE)	35.6 $\pm$ 5.52	38 $\pm$ 5.9	NS
<b>IMC (media <math>\pm</math> DE)</b>	<b>26.6 <math>\pm</math> 3.91</b>	<b>25.92 <math>\pm</math> 6.20</b>	<b>NS</b>
Normal, núm. (%)	11 (36.6)	18 (45)	NS
Sobrepeso, núm. (%)	12 (40)	20 (50)	NS
Obesidad I, núm. (%)	7 (23.3)	1 (2.5)	NS
Obesidad II, núm. (%)	0	0	NS
Obesidad III, núm. (%)	0	1 (2.5)	NS
<b>Número de embarazos</b>			
0, núm. (%)	21 (70)	21 (52.5)	NS
1, núm. (%)	5 (16.6)	5 (12.5)	NS
2, núm. (%)	2 (6.6)	12 (30)	NS
3, núm. (%)	2 (6.6)	1 (2.5)	NS
4, núm. (%)	0	1 (2.5)	NS
Infertilidad primaria, núm. (%)	21 (70)	21 (52.5)	NS
Infertilidad secundaria, núm. (%)	9 (30)	19 (47.5)	NS
<b>Factor de infertilidad</b>			
Factor ovárico, núm. (%)	13 (43.3)	20 (50)	NS
Endometriosis, núm. (%)	3 (10)	5 (12.5)	NS
Tuboperitoneal, núm. (%)	2 (6.6)	3 (7.5)	NS
Factor masculino, núm. (%)	11 (36.6)	6 (15)	NS
Tubárico, núm. (%)	3 (10)	10 (25)	NS
Uterino, núm. (%)	2 (6.6)	0	NS
<b>Tipo de transferencia, núm. (%)</b>			
Propios, núm. (%)	12 (40)	15 (37.5)	NS
Donados, núm. (%)	18 (60)	25 (62.5)	NS
<b>Número de embriones transferidos</b>			
Uno, núm. (%)	2 (6.6)	7 (17.5)	NS
Dos, núm. (%)	25 (83.3)	30 (75)	NS
Tres, núm. (%)	3 (10)	3 (7.5)	NS

NS: no significativo.

tenía infertilidad primaria y 19 (47.5%) infertilidad secundaria.

Respecto al factor de infertilidad en el grupo 1, 13 pacientes (43.3%) tenían factor ovárico, tres (10%) endometriosis, dos (6.6%) factor tu-

boperitoneal, 11 (36.6%) factor masculino, tres (10%) factor tubárico y dos (6.6%) factor uterino. En el grupo 2, 20 (50%) tenía factor ovárico, cinco (12.5%) endometriosis, tres (7.5%) factor tuboperitoneal, seis (15%) factor masculino, 10 (25%) factor tubárico y ninguna factor uterino.





En el grupo 1, 12 (40%) recibieron transferencia de embriones propios y 18 (60%) de embriones donados. En el grupo 2, 15 (37.5%) recibieron transferencia de embriones propios y 25 (62.5%) donados.

En cuanto al número de embriones transferidos, en el grupo 1, dos pacientes (6.6%) recibieron un embrión, 25 (83.3%) dos embriones y tres (10%) tres embriones. En el grupo 2, 7 (17.5%) recibieron un embrión, 30 (75%) dos embriones y 3 (7.5%) tres embriones.

Ambos grupos se compararon en cuanto a las características generales y clínicas y no se encontró significación estadística entre cada una de ellas.

### Evaluación de los objetivos generales

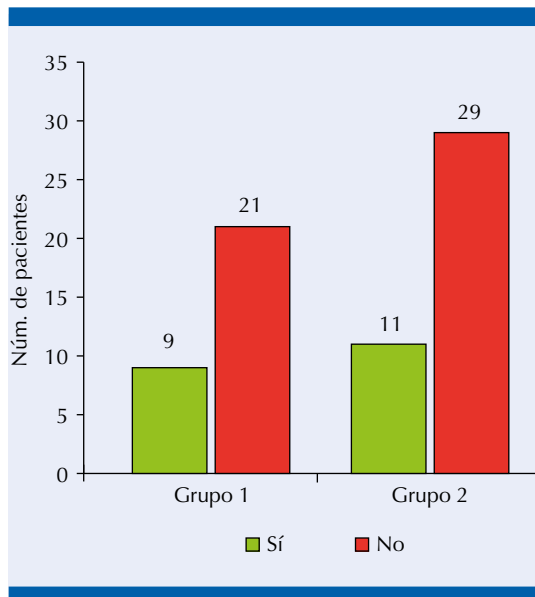
Al analizar la existencia de amenaza de aborto en cada uno de los grupos, se encontró que en el grupo 1 hubo 9 pacientes (30%) con amenaza de aborto y 21 (70%) no tuvieron amenaza, de las que solo hubo un aborto (3.3%). En el grupo 2 hubo 11 pacientes (27.5%) con amenaza y 29 (72.5%) sin amenaza, de las que hubo dos abortos (5%). **Figura 1**

Se encontró tasa de amenaza de aborto de 11.1% en el grupo 1 y de 18.1% en el grupo 2.

No se encontró significación estadística entre ambos grupos en cuanto a la existencia de amenaza de aborto, con valor  $p = 0.821$ .

### DISCUSIÓN

En este estudio no encontramos ninguna diferencia en la frecuencia de amenaza de aborto ni de aborto espontáneo al retirar el soporte de fase lútea a la semana 10 o a la semana 12 del embarazo en pacientes que recibieron transferencia de embriones.



**Figura 1.** Amenaza de aborto en cada grupo.  $p = 0.821$  (no significativo).

Éste es uno de los primeros estudios en los que se comparan dos momentos distintos del retiro de fase lútea en pacientes a las que se les realizó transferencia de embriones.

Los estudios encontrados en la bibliografía muestran gran diversidad en relación con el momento del retiro del soporte de fase lútea. Tomas y su grupo<sup>10</sup> en 2012 reportaron en su estudio que retiraban el soporte de fase lútea a la semana 10 de embarazo y Lan y colaboradores,<sup>9</sup> en 2008, lo retiraban a la semana 14 de embarazo. La tasa de amenaza de aborto y de aborto espontáneo no se valoraron en ninguno de los estudios.

La principal limitación de este estudio es el bajo número de pacientes incluidas.

### CONCLUSIONES

No hubo diferencia significativa en la tasa de amenaza de aborto y de aborto entre los diferentes

grupos de estudio, por lo que es importante valorar según las condiciones clínicas de cada paciente el retiro de soporte de fase lútea a la semana 10 porque mantenerlo hasta la semana 12 de gestación repercute económicamente en las pacientes y es molesto continuar aplicándose el medicamento vía vaginal durante dos semanas más.

## REFERENCIAS

1. Abordaje diagnóstico de la infertilidad. México: Secretaría de Salud; 12/Diciembre/2013.
2. Arango-Martínez A, Betancourt-Marín J. Utilidad del soporte en fase lútea con óvulos de progesterona en inseminación artificial intrauterina homóloga. *Phofamilia-in Ser* 1996-1997. CES Medicina.
3. Roa I, Smok SC, Prieto GR. Placenta; anatomía e histología comparada. *Int J Morphol* 2012;30(4):1490-1496. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022012000400036>
4. Chung-Hoon K, You-Jeong L. The effect of luteal phase progesterone supplementation on natural frozen-thawed embryo transfer cycles. *Obstet Gynecol Sci* 2014;57(4):291-296. doi: 10.5468/ogs.2014.57.4.291
5. Ester M, Mireia G. Efficacy of luteal phase support with vaginal progesterone in intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2014;31:89-100. DOI 10.1007/s10815-013-0127-6.
6. Valerie L, Christopher A. A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of *in vitro* fertilization. *Human Reprod* 2014;29(10):2212-2220. doi: 10.1093/humrep/deu194.
7. Beltsos AN, Sanchez MD, et al. Patient's administration preferences: progesterone vaginal insert (Endometrin®) compared to intramuscular progesterone for Luteal phase support. *Reprod Health* 2014;11:78. doi: 10.1186/1742-4755-11-78.
8. Diagnóstico y tratamiento del aborto espontáneo y manejo inicial de aborto recurrente. México: Secretaría de Salud; 2009.
9. Lan VTN, et al. Progesterone supplementation during cryopreserved embryo transfer cycles: efficacy and convenience of two vaginal formulations. *Reproductive BioMedicine Online* 2008;17(3):318-323.
10. Tomas C, Alsbyerg B, Martikainen H, Humaidan P. Pregnancy loss after frozen-embryo transfer—a comparison of three protocols. *Fertil Steril* 2012;98(5):0015-0282. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1058.