

2 V. Isaza
J.A. García-Velasco
B. Scheffer
A. Landázabal
J. Martínez-Salazar
A. Requena
A. Pellicer*,**
J. Remohí*,**
C. Simón*,**

IVI-Madrid. *Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) y
**Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología.
Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.

Correspondencia:

Dr. J.A. García-Velasco.
IVI-Madrid.
Santiago de Compostela, 88, bajo. 28035 Madrid.
Correo electrónico: jgvelasco@ivi.es

Fecha de recepción: 19/6/01
Aceptado para su publicación: 28/9/01

El *coasting* es eficaz en la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica y no afecta a los resultados de la fecundación *in vitro*

Coasting is effective in preventing ovarian hyperstimulation syndrome without affecting the results of in vitro fertilization

V. Isaza, J.A. García-Velasco, B. Scheffer, A. Landázabal, J. Martínez-Salazar, A. Requena, A. Pellicer, J. Remohí, C. Simón. El *coasting* es eficaz en la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica y no afecta a los resultados de la fecundación *in vitro*.
Prog Obstet Ginecol 2001;44:482-489.

RESUMEN

Objetivo: Describir los resultados de los ciclos de FIV/ICSI en pacientes sometidas a *coasting* por hiperrespuesta a la estimulación ovárica controlada (EOC), así como la frecuencia de presentación y severidad del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Además, evaluar si la duración del *coasting* compromete los resultados del ciclo.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de 42 ciclos de fecundación *in vitro* de pacientes con hiperrespuesta a la EOC sometidas a *coasting* (mantener la administración del análogo de la GnRH mientras se suprime la administración de gonadotropinas) hasta que los valores séricos de estradiol (E₂) disminuyan a un valor "seguro" para administrar la hCG y programar la punción ovárica.

Resultados: El valor de E₂ sérico promedio al iniciar y finalizar el *coasting* fue de 6.427,6 ± 227,4 pg/ml y de 2.454,7 ± 155,8 pg/ml, respectivamente. Las tasas de implantación y de gestación fueron del 26,9 y del 53,8% respectivamente. No hubo SHO severo y sólo un 14,2% de SHO moderado. En

aquellas pacientes en las que el *coasting* duró > 4 días, la tasa de gestación fue significativamente menor que en las que el *coasting* duró ≤ 4 días (28,6 frente a 57,9%; p < 0,05). La aparición de SHO fue igual en ambos grupos.

Conclusiones: El *coasting* reduce la incidencia y severidad del SHO, evitando la cancelación del ciclo en pacientes de muy alto riesgo de desarrollar un SHO, lo que permite mantener excelentes tasas de embarazo y de implantación. Los resultados son mejores si el *coasting* no se prolonga más de 4 días.

PALABRAS CLAVE

Coasting. Síndrome de hiperestimulación ovárica. Alta respuesta. Estimulación ovárica controlada.

ABSTRACT

Objective: a) To describe the final outcome of *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection

cycles and the incidence and severity of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in patients undergoing *coasting*, due to a high response to controlled ovarian hyperstimulation (COH); and *b*) To determine whether the duration of *coasting* affects the final cycle outcome.

Patients and methods: Retrospective study of 42 *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles in patients with a high response to COH and submitted to *coasting* (withholding gonadotrophins while maintaining gonadotrophin-releasing analogue), until serum estradiol (E₂) level lowers to a "safe" value allowing administration of human chorionic gonadotrophin and ovarian puncture.

Results: Mean serum E₂ level at the beginning and at the end of *coasting* was $6,427.6 \pm 227.4$ pg/ml and $2,454.7 \pm 155.8$ pg/ml respectively. The implantation and pregnancy rates were 26.9% and 53.8%, respectively. None of the patients had severe OHSS and only 14.2% had moderate OHSS. In patients in whom the *coasting* was prolonged for > 4 days, the pregnancy rate was statistically significantly lower than in those in whom it lasted for ≤ 4 days (28.6% versus 57.9%; $p < 0.05$). No difference was found in the incidence of OHSS between both groups.

Conclusions: *Coasting* is effective in reducing the incidence and severity of OHSS. This procedure prevents cycle cancellation in patients at high risk for developing OHSS, and achieving an excellent pregnancy rate. The results of *coasting* are better if it is not prolonged for more than 4 days.

KEY WORDS

Coasting. Ovarian hyperstimulation syndrome. High response. Controlled ovarian hyperstimulation.

INTRODUCCIÓN

Una de las complicaciones de la estimulación ovárica controlada (EOC) que debería desaparecer

en el siglo XXI es el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)¹. El SHO sigue presentándose en la actualidad porque la patogenia de la enfermedad todavía no ha sido esclarecida², pero es sabido que se caracteriza por una luteinización masiva tras la administración de hCG. Esto induce la liberación de mediadores intraováricos que producen un aumento de la permeabilidad capilar, con exudación excesiva de líquidos a un tercer espacio, de los cuales el más relevante es el VEGF (factor de crecimiento endotelial)³. Además, este aumento de la permeabilidad vascular lleva a hemoconcentración, fenómenos tromboembólicos, ascitis, derrame pericárdico y pleural, fallo renal agudo y síndrome de dificultad respiratoria del adulto⁴. Aunque la forma severa del SHO compromete la vida de la paciente, afortunadamente ésta sólo se presenta en un 0,5-2,0% de los casos⁵.

La mejor estrategia para la prevención del SHO es la identificación de pacientes de alto riesgo⁶ como pacientes con ovarios poliquísticos (OP), índice de masa corporal bajo y altos valores basales de LH. Estos factores deberían condicionar el protocolo de EOC². Sin embargo, ninguno de ellos tiene un alto valor predictivo de la aparición de SHO⁴. Por tanto, ocasionalmente podemos encontrarnos con pacientes con una alta respuesta a la EOC (elevadas concentraciones séricas de estradiol [E₂] y gran número de folículos tras la EOC^{7,8}), para quienes se han descrito varias estrategias para disminuir el riesgo de aparición de SHO². La cancelación del ciclo antes de la administración de hCG⁵ es la más sencilla y segura. Sin embargo, para evitar la frustración de cancelar el ciclo, manteniendo buenas tasas de embarazo y disminuyendo el riesgo de SHO severo, se ha descrito recientemente el *coasting*⁹⁻¹⁴. Este procedimiento consiste en mantener el análogo de la GnRH mientras se suprime la administración de gonadotropinas hasta que los valores séricos de E₂ desciendan a un valor "seguro" para aplicar el hCG y programar la punción ovárica⁹.

El *coasting* se basa en el principio de que los folículos tienen diferentes sensibilidades a la estimulación con gonadotropinas: a mayor tamaño folicular menor es su dependencia de la FSH¹¹. Por eso, al suprimir la administración de gonadotropinas se producirá apoptosis y atresia de un gran número de folículos pequeños y medianos, disminuyendo así el número de células de la granulosa disponibles para

- 4 la luteinización y para la liberación de sustancias vasoactivas y, por tanto, disminuye la aparición de SHO¹². Sin embargo, el *coasting* es una estrategia que todavía no es completamente aceptada y no está claro si es la mejor opción para evitar la aparición de SHO en pacientes con una hiperrespuesta a la EOC.

El objetivo del presente estudio es describir los resultados de los ciclos de FIV/ICSI en pacientes sometidas a *coasting* por hiperrespuesta a la EOC, así como la frecuencia de presentación y severidad del SHO. Además, pretendemos evaluar si la duración del *coasting* compromete los resultados del ciclo, especialmente en cuanto a tasa de embarazo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio retrospectivo de 42 ciclos de fecundación *in vitro* en los que se suprimió la administración de gonadotropinas mientras se continuaba el análogo de la GnRH (*coasting*), por observarse la presencia de hiperrespuesta a la EOC. Se consideró hiperrespuesta a la EOC cuando se observó la presencia de > 20 folículos de > 18 mm y/o un E₂ sérico > 4.500 pg/ml al término de la EOC. El estudio se realizó entre enero de 2000 y marzo de 2001, y corresponde al 3% de los ciclos realizados en nuestra clínica durante el mismo período. Este estudio fue previamente aprobado por nuestro comité científico. Todas las pacientes aceptaron participar en el estudio una vez informadas del riesgo de aparición de SHO.

Pacientes

Todas nuestras pacientes fueron sometidas a un protocolo largo de supresión hipofisiaria, desde la mitad de la fase lútea del ciclo anterior, con un análogo de la GnRH (Synarel®, Laboratorios Seid, Barcelona, España y Decapeptyl®, Laboratorios Ipsen Pharma, Barcelona, España). Con la regla se realizaba una ecografía transvaginal para verificar el reposo ovárico (ausencia de folículos > 10 mm), tras lo cual se iniciaba la EOC según nuestro protocolo habitual¹⁵. Se resume así: 300 U/día de FSH recombinante (Gonal-F®, Serono, Madrid, España o Pure-

gón®, Organón, España) o ultrapura (Neofertinorm® Serono, Madrid, España) durante 3 días y luego una dosis de mantenimiento de 150 U/día, con ajustes individuales según el caso, hasta alcanzar > 4 folículos de 18-20 mm medidos por ecografía transvaginal. En ese momento se administran 10.000 U de hCG (Profasi®, Serono, Madrid, España) y se programa la captación ovocitaria 36 h después. En pacientes con diagnóstico previo de ovarios poliquísticos (>10 folículos periféricos < 10 mm y estroma ovárica denso en una ecografía basal) realizábamos un *step-down* como protocolo de EOC¹⁵: el primer día se administraban 300 U de FSH recombinante o ultrapura, el segundo día 225 U, el tercer y cuarto días 150 U y a partir del quinto día 112,5 U, haciendo los ajustes necesarios según la evolución de cada paciente. En aquellas pacientes en las que al finalizar la EOC, se observó una hiperrespuesta (> 20 folículos > 18 mm y/o E₂ sérico > 4.500 pg/ml) iniciamos el *coasting*, que consiste en suspender la administración de gonadotropinas mientras se mantiene el análogo de la GnRH; se midió diariamente el E₂ y cuando éste descendió a valores ≤ 3.500 pg/ml, se administraron 10.000 U de hCG y se programó la punción ovárica. Las mediciones de E₂ sérico se realizaron con un espacio comercial de enzoinmunoanálisis por micropartículas (Laboratorios Abbot, Abbot Park, IL), el cual tiene una variabilidad intra e interensayo del 4,3 y 2,8%, respectivamente, a una concentración de E₂ < 40 pg/ml.

La transferencia embrionaria se realizó al segundo día pospunción y todas las pacientes recibieron soporte de fase lútea con 400 mg/día intravaginales de progesterona micronizada (Progeffik®, Effik SA, Madrid, España). A los 12 días de la transferencia embrionaria se midió cuantitativamente en suero el valor de beta-hCG (se consideraba positiva por encima de 10 U/l) y se confirmó la presencia de gestación con una ecografía transvaginal 10 días después. Una semana más tarde se repitió la ecografía para verificar la presencia de gestación con embrión y latido cardíaco. Todas las pacientes embarazadas fueron controladas hasta la semana 8-10 de gestación, en la que fueron dadas de alta para control de gestación por su ginecólogo.

A todas las pacientes se les explicaron de manera detallada los síntomas y signos de alarma que sugerían la aparición de SHO, y ante los cuales debían inmediatamente ponerse en contacto con nuestro cen-

tro. El SHO se clasificó según Golan¹⁶ en leve (molestias/distensión abdominal con o sin náuseas/vómito), moderado (lo anterior más la presencia de ascitis) y severo (lo anterior más hidrotórax y/o dificultad respiratoria, hemoconcentración, alteración de pruebas de coagulación y/o alteración de función renal). En los casos en que apareció SHO se describió el tratamiento que se siguió y la evolución clínica.

Análisis estadístico

Las comparaciones de las características generales se realizaron mediante pruebas independientes de la *t* de Student. Las pruebas de Fisher o de la χ^2 se utilizaron para la comparación de proporciones, según se indicaran. Se consideraron como diferencias estadísticamente significativas aquellas con $p < 0,05$. Los valores se expresan como media $\pm$ error estándar de la media (EEM).

RESULTADOS

Las características generales y diagnóstico de infertilidad de las pacientes se resume en la tabla 1. Es importante resaltar que el 78,5% de las pacientes eran jóvenes (< 35 años), no obesas, como indica el índice de masa corporal (IMC), y casi una tercera parte de ellas (28,57%) tenían ovarios con apariencia de PCO en una ecografía transvaginal previa. En cuanto al diagnóstico de esterilidad, excepto por la anovulación, la mayoría eran mujeres sanas (59,5%) que estaban en tratamiento de reproducción asistida por factor masculino.

La estimulación ovárica se realizó con dosis medias de FSH (tabla 2). El valor de E_2 sérico promedio al iniciarse el *coasting* fue de $6.427,6 \pm 227,4$ pg/ml (media $\pm$ EEM). Normalmente, el E_2 asciende durante el primer día de *coasting*, para luego iniciar su descenso a un ritmo de 18-23% diario, durante los siguientes 3 días del *coasting* (fig 1).

El valor de E_2 sérico medio con el que se administró el hCG y se programó la punción ovárica fue de $2.454,7 \pm 155,8$ pg/ml. Es importante resaltar que en el 78,5% de las pacientes se administró el hCG con cifras de estradiol por debajo de 3.500 pg/ml. La duración del *coasting* osciló entre 2 y 6 días, con una media de $3,9 \pm 0,1$ días. Sólo en una tercera

Tabla 1 Características generales y diagnóstico de infertilidad	
Nº de pacientes	42
Edad	$29,8 \pm 0,8$
Índice de masa corporal (kg/m ²)	$22,1 \pm 0,6$
Pacientes con ovarios con aspecto poliquístico	12/42 (28,57%)
Diagnóstico femenino	
Normal	25/42 (59,5%)
Endometriosis	4/42 (9,5%)
Anovulación	9/42 (21,4%)
Tubárica	1/42 (2,3%)
Fallo de gestación por TRA	3/42 (7,1%)
Factor masculino asociado	
Sí	77,8%
No	22,2%
Valores expresados como media $\pm$ error estándar de la media (EEM); TRA: técnica reproducción asistida	

Tabla 2 Resultados generales del ciclo de FIV/ICSI y del <i>coasting</i>	
Días de estimulación	$9,8 \pm 0,2$
Dosis total de gonadotropinas (U)	$1.902,4 \pm 65,1$
E_2 inicial	$6.427,6 \pm 227,4$
E_2 día hCG	$2.454,6 \pm 155,8$
Días de <i>coasting</i>	$3,9 \pm 0,1$
Nº de ovocitos	$19,5 \pm 1,5$
Nº de ovocitos MII	$17,1 \pm 1,4$
Tasa de fecundación	$78,21 \pm 3,1$
Media de embriones transferidos	$3 \pm 0,1$
Media de embriones congelados	$7,1 \pm 0,9$
Tasa de gestación	53,8%
Tasa de implantación	26,9%
Tasa de cancelación	9,5%
SHO	
Ninguno	21/42 (50%)
SHO leve	15/42 (35,71%)
SHO moderado	6/42 (14,2%)
SHO severo	0/42 (0%)
Valores expresados como media $\pm$ EEM o porcentajes; MII: metafase II	

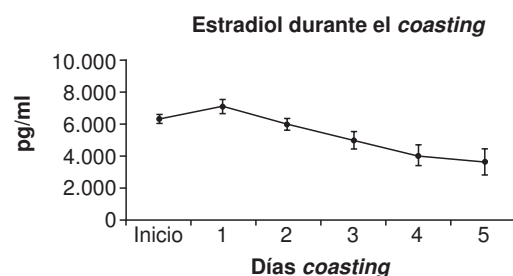


Figura 1. Comportamiento del E_2 sérico durante el *coasting*.

Tabla 3. Resultados del ciclo según la duración del *coasting*

	Grupo 1 ≤ 4 días de <i>coasting</i> (n=27)	Grupo 2 > 4 días de <i>coasting</i> (n=15)	p
Edad	30,7 ± 0,8	29 ± 1,8	NS
Días de estimulación	10,3 ± 0,2	9 ± 0,3	< 0,05
Dosis de FSH	1.875,9 ± 67,9	1.950 ± 138,1	NS
E ₂ al inicio del <i>coasting</i>	6.365 ± 265,5	6.539,6 ± 432,8	NS
E ₂ día hCG	2.480,1 ± 198,9	2.405,7 ± 257,4	NS
Nº de ovocitos	21 ± 1,9	15,6 ± 1,9	NS
Tasa de fecundación	78,2 ± 3,8	78,2 ± 5,8	NS
Nº de embriones transferidos	2,9 ± 0,1	3,1 ± 0,1	NS
Nº de embriones congelados	5,6 ± 1,2	5,3 ± 1,2	NS
Tasa de embarazo	57,9%	28,6%	< 0,05
Tasa de implantación	32,1%	13,6%	< 0,05
SHO moderado	4/27 (14,8%)	2/15 (13,3%)	NS

Valores expresados como media ± EEM o porcentajes.

parte de las pacientes (33,3%) se prolongó el *coasting* más de 4 días.

Se obtuvieron $19,5 \pm 1,5$ ovocitos en la punción y en el 16,67% de las pacientes se hallaron menos de 10 ovocitos. De los ovocitos obtenidos, el 87,6% estaban en metafase II, y con una tasa de fecundación del $78,2 \pm 3,1\%$. Se transfirieron de media $3,0 \pm 0,1$ embriones y, de ellos, el 92,3% eran de buena calidad. Las tasas de implantación y de gestación fueron del 26,9 y 53,8%, respectivamente. El 76,9% de las pacientes tuvieron embriones adicionales para congelar. Se excluyeron 4 pacientes, una porque hubo un error al administrar el hCG, otra debido a una muy baja fecundación (criptozoospermia severa), y otras 2 pacientes a causa de que no hubo fecundación. En éstas 2 pacientes hubo una disminución súbita del E₂ a valores inferiores a 1.000 pg/ml y sólo se obtuvieron 3 y 5 ovocitos, respectivamente, y todos de muy mala calidad.

En el seguimiento pospunción el 50% de las pacientes se mantuvieron asintomáticas, un 35,7% presentó molestias abdominales leves que cedieron con reposo y analgésicos (SHO leve) y un 14,2% (6/42) tuvo molestias abdominales y ascitis (SHO moderado). De las 6 pacientes que presentaron ascitis, a cuatro de ellas se les realizó culdocentesis y tratamiento sintomático de forma ambulatoria y otra sólo requirió tratamiento sintomático ambulatorio. Sólo una paciente estuvo ingresada para hidratación i.v. por intolerancia a la vía oral. No hubo pacientes con alteraciones renales, de coagulación, ni hidrotórax

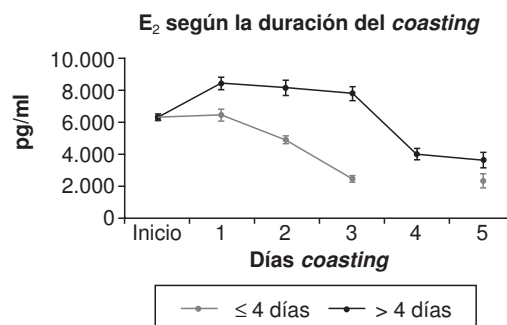


Figura 2. Comportamiento del E₂ durante el *coasting* según su duración (≤ 4 o > 4 días).

(SHO severo). El 33,33% de las pacientes con SHO moderado estaban embarazadas.

En la tabla 3 se resumen los resultados del *coasting* en función de su duración, mayor o menor o igual a 4 días. Las pacientes que tuvieron un *coasting* más largo respondieron de manera más rápida a la EOC ($9,06 \pm 0,31$ frente a $10,3 \pm 0,2$ días; $p < 0,05$). Ambos grupos tenían valores de E₂ sérico comparables al iniciar el *coasting* y al programar la hCG, pero durante el *coasting* el E₂ sérico presentó un comportamiento diferente (fig. 2). En ambos ascendió ligeramente la concentración de E₂ el primer día de *coasting*, pero en las pacientes del grupo 2, éste permaneció elevado durante 2 días más antes de iniciar un descenso súbito y drástico. En las pa-

cientes del grupo 1 el descenso de la concentración de E₂ se produjo de una manera más progresiva.

Los resultados del ciclo en cuanto al número de ovocitos, tasa de fecundación, número de embriones transferidos y congelados son comparables. En cambio, en aquellas pacientes en las que el *coasting* duró > 4 días la tasa de gestación fue significativamente menor que en el grupo de pacientes cuyo *coasting* fue de corta duración (≤ 4 días) (28,6 frente a 57,9%; $p < 0,05$). La aparición de SHO fue igual en ambos grupos.

DISCUSIÓN

El SHO severo es la complicación más temida por todos los ginecólogos que se dedican a la reproducción. A pesar de que se han descrito factores de riesgo que alertan sobre un determinado grupo de pacientes, hasta que no se conozca la fisiopatología del SHO es difícil saber con certeza quién desarrollará un SHO severo¹⁶. Por eso, no es raro encontrar durante la EOC que una paciente tiene un elevado número de folículos y valores de E₂ sérico muy altos (> 6.000 pg/ml), por lo que presenta un 80% de probabilidad de desarrollar un SHO severo^{8,14}. Con el *coasting* se logra disminuir este riesgo (ningún caso de SHO severo y 14,2% de SHO moderado), evitando cancelar el ciclo y manteniendo excelentes resultados en cuanto a tasas de embarazo (53,8%) e implantación (26,9%).

La mayoría de los autores coincide en que una paciente de alto riesgo para SHO es aquella que durante la EOC presenta entre 15-20 folículos de > 15 mm^{17,18}. En cambio, no hay acuerdo en cuanto a los valores séricos de E₂. Varios autores consideran que los valores de E₂ por encima de 3.000 pg/ml implican ya un alto riesgo de SHO, por lo que inician el *coasting*^{4,10,13,14}. Sin embargo, en otros centros sólo se inicia el *coasting* cuando los valores séricos de E₂ están por encima de 6.000 pg/ml^{11,18}. También hay que recordar que los valores de E₂ presentan una gran variación entre laboratorios, probablemente dependiendo de la técnica de laboratorio utilizada¹¹. Ante esta diversidad de criterios es difícil extraer conclusiones, pero el juicio clínico y la experiencia de cada centro deben ayudar a tomar decisiones. En nuestra experiencia, pacientes con valores séricos de E₂ entre 3.000 y 4.500 pg/ml no suelen presentar un

4:
alto riesgo de SHO severo, mientras que sí lo tienen las pacientes con E₂ > 4.500 pg/ml. Por este motivo, fijamos el punto de corte en > 4.500 pg/ml para pacientes con índice de masa corporal normal.

El comportamiento sérico del E₂ durante el *coasting* es errático y puede haber descensos súbitos e inesperados que se asocian con una disminución marcada de la calidad ovocitaria y de la tasa de embarazo^{10,11,12,17,18}. La figura que describe el comportamiento de los valores de E₂ revela cómo inicialmente suele haber un ligero aumento, para luego iniciar su disminución a partir del segundo día de *coasting*. Esto también ha sido descrito por otros autores⁴, quienes estiman que empieza a notarse un descenso en el E₂ cuando han transcurrido $1,7 \pm 0,1$ días de *coasting*. Es importante resaltar que estos hechos están basados en los valores medios del grupo de estudio, pero individualmente el comportamiento del E₂ es impredecible y, por tanto, deben realizarse mediciones diarias para determinar el momento adecuado para la administración de la hCG.

El momento de administrar la hCG es crucial, ya que debe hacerse antes de que los valores de E₂ disminuyan demasiado y comprometan los resultados del ciclo. Existen publicaciones con disminuciones súbitas y exageradas del valor de E₂ en los que éstos se recuperan tras punción 1-3 ovocitos de mala calidad¹¹. En dos de nuestras pacientes también encontramos un descenso brusco del E₂ a valores inferiores de 1.000 pg/ml, recuperando 3 y 5 ovocitos de muy mala calidad que no fecundaron. Por tanto, se debe intentar administrar el hCG cuando los valores de E₂ disminuyan a un valor considerado seguro para evitar la aparición del SHO, pero debe recordarse que el objetivo final es la salud de la mujer, independientemente del resultado final del ciclo.

Se cree que el mecanismo por medio del cual el *coasting* logra disminuir la aparición de SHO es la apoptosis de gran número de células de la granulosa con potencial de respuesta a la LH. Por tanto, disminuye la producción y liberación ovárica de sustancias vasoactivas implicadas en la génesis del síndrome^{11,12}. Algunas de estas sustancias son el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y la angiotensina II¹⁶, pero no sabemos qué cambios presentan estos mediadores durante el *coasting*. Se sabe que la FSH induce la formación de receptores para la LH¹¹ y, además, es un potente inhibidor de la apoptosis de las células de la granulosa⁴. A medida que trans-

- 8 curre el *coasting*, los folículos pequeños e intermedios, al verse privados del estímulo de las gonadotropinas, entran en atresia, mientras que los de mayor tamaño tienen la capacidad de optimizar los valores cada vez menores de gonadotropinas y terminar su crecimiento y maduración. Sin embargo, de continuar el *coasting* indefinidamente llegaría el momento en que los folículos maduros también entrarían en atresia, resultando en quistes foliculares grandes con escasos ovocitos y de baja calidad¹².

Durante el *coasting* se sacrifican algunos ovocitos¹⁴. En los folículos pequeños e intermedios que entran en atresia parece que el ovocito permanece adherido a la pared folicular y no es posible extraerlo en la punción ovárica¹¹. Por eso, no es extraño partir de una imagen ecográfica con muchos folículos y recuperar en la punción un número mucho menor de lo esperado. Incluso algunos autores han comunicado que el número de embriones adicionales para congelar se encuentra disminuido^{11,12,14}. En nuestras pacientes, del 76,9% se congelaron embriones, porcentaje similar al resto de nuestras pacientes de FIV.

Algunos autores han comprobado que cuando se prolonga el período de *coasting* durante más de 4 días pueden comprometerse las tasas de embarazo^{4,11,12}. La duración del *coasting* está en relación directa con los valores de E_2 con los que se inicie éste y, obviamente, a mayor E_2 inicial, más tiempo se necesitará para que disminuyan a un valor seguro. La media de duración del *coasting* en nuestras pacientes fue de $3,9 \pm 0,1$ días, que está en relación directa con el altísimo valor de E_2 al inicio del *coasting*.

Al dividir a las pacientes en aquellas con un *coasting* ≤ 4 días y otras > 4 días, encontramos que en ambos grupos se iniciaba el *coasting* con un valor sérico de E_2 semejante. Pero en aquellas en las que el *coasting* se prolongó más de 4 días, los valores séricos de E_2 permanecieron elevados de una manera casi sostenida antes de iniciar un descenso brusco. En pacientes con tan alta respuesta a la EOC es casi imposible medir todos y cada uno de los folículos, debido a la aglomeración de éstos¹⁹. Podríamos especular que aquellas con *coasting* por más de 4 días tenían un desarrollo folicular más simétrico, con muy pocos folículos pequeños e intermedios, mientras que aquellas con *coasting* de menos de 4 días tenían una mayor proporción de folículos pequeños e intermedios. De esta manera, al suprimir

las gonadotropinas, el valor de E_2 desciende de una manera más o menos sostenida en aquellas que tienen una mayor proporción de folículos pequeños e intermedios, mientras que los folículos de mayor tamaño continúan su crecimiento y maduración. Pero, si hay muy pocos folículos pequeños, el E_2 no varía significativamente hasta que empieza su descenso, varios días después, a expensas de folículos maduros, que entran en atresia¹². Esto también podría justificar los resultados en término de tasas de embarazo y de implantación son menores en estas pacientes sometidas a *coasting* por más de 4 días.

A pesar de que se ha descrito que a mayor duración del *coasting* menor número de ovocitos obtenidos⁴, nosotros tan sólo encontramos una leve tendencia a obtener menos ovocitos en el grupo de > 4 días de *coasting*, pero las diferencias no fueron significativas. En las pacientes en quienes el *coasting* se prolongó más de 4 días hubo una disminución notoria de las tasas de embarazo y de implantación. Aunque se cree que las tasas de embarazo están inversamente relacionadas con la duración del *coasting*^{4,11,12}, nadie ha establecido cuál debe ser la duración máxima del procedimiento. De hecho, en ciclos con *coasting* de 6 días se han obtenido ovocitos maduros que han llegado a fecundar¹⁰.

Aunque en los estudios iniciales sobre el *coasting* no se encontraron casos de SHO⁹, en series más recientes y con un mayor número de pacientes incluidas se encuentra hasta un 20% de SHO severo^{13,18}. De esta manera, el riesgo del SHO no se elimina totalmente mediante el *coasting*¹³. Conseguir que pacientes con un riesgo teórico de SHO severo de un 80%⁸ presenten SHO moderado en sólo un 14,2% es importante, sobre todo considerando que la mayoría de las pacientes pudo ser tratada de manera ambulatoria.

En conclusión, el *coasting* es un procedimiento sencillo que reduce la severidad del SHO evitando la cancelación del ciclo en pacientes de muy alto riesgo para desarrollar un SHO. Además, permite mantener las tasas de embarazo y de implantación, especialmente si el *coasting* no se prolonga más de 4 días. Disminuye de una manera importante el riesgo de SHO, aunque no lo elimina del todo. La aparición de SHO tiene un origen multifactorial y hasta que no se conozca claramente su fisiopatología no habrá ninguna medida completamente eficaz en su prevención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Navot D, Bergh P.A, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome with low oestradiol in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992; 58: 249-261.
2. Roest J. Severe OHSS: an epidemic caused by doctors. *Hum Reprod* 1999; 14: 2183.
3. Balasch J, Arroyo V, Carmona F et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: role of peripheral vasodilatation. *Fertil Steril* 1991; 56: 1077-1083.
4. Tortoriello DV, McGovern PG, Colón JM, Skurnick JH, Lipetz K, Santoro N. "Coasting" does not adversely affect cycle outcome in a subset of highly responsive *in vitro* fertilization patients. *Fertil Steril* 1998; 69: 454-60.
5. Forman RG, Frydman R, Egan D, Ross C, Barlow DH. Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotropin-releasing hormone for *in vitro* fertilization: a european series and a proposal for prevention. *Fertil Steril* 1990; 53: 502-509.
6. Grudzinskas JG, Egbase PE. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: novel strategies. *Hum Reprod* 1998; 13: 2051-2053.
7. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brannstrom M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patient in whom ovarian hyperstimulation syndrome develop during controlled ovarian hyperstimulation for *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1999; 71: 808-814.
8. Asch RH, Huey-Po L, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Hum Reprod* 1991; 10: 1395-1399.
9. Sher G, Zouves C, Feinman M, Maassarani G. "Prolonged coasting": an effective method for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome in-patients undergoing *in vitro* fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 3107-3109.
10. Dhont M, Van der Straeten F, De Sutter P. Prevention of severe ovarian hyperstimulation by coasting. *Fertil Steril* 1998; 70: 847-850.
11. Waldenström U, Kahn J, Marsk L, Nilsson S. High pregnancy rates and successful prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome by "prolonged coasting" of very hyperstimulated patients: a multicenter study. *Hum Reprod* 1999; 14: 294-297.
12. Al-Shawaf T, Zosmer A, Hussein S, Tozer A, Panay N, Wilson C et al. Prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in IVF with or without ICSI and embryo transfer: a modified "coasting" strategy based on ultrasound for identification of high-risk patients. *Hum Reprod* 2001; 61: 24-30.
13. Lee C, Tummon I, Martin J, Niskier J, Power S, Tekpctev F. Does withholding gonadotrophin administration prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome? *Hum Reprod* 1998; 13: 1157-1158.
14. Fluker M, Hooper W, Yuzpe A. Withholding gonadotropins ("coasting") to minimize the risk of ovarian hyperstimulation during superovulation and *in vitro* fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 1999; 71: 294-301.
15. Simón C, García Velasco JA, Valbuena D, Peinado JA, Moreno C, Remohi J. Increasing uterine receptivity by decreasing estradiol levels during the preimplantation period in high responders with the use of a follicle-stimulating hormone step-down regimen. *Fertil Steril* 1998; 70(2): 234-239.
16. Whelan J, Vlahos N. The ovarian hyperstimulation Syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 883-896.
17. Benadiva CA, Davis O, Kligman I, Moomjy M, Liu HC, Rosenwaks Z. Withholding gonadotropin administration is a effective alternative for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1997; 67: 724-727.
18. Egbase PE, Al Sharhan M, Grudzinskas JG. Early unilateral follicular aspiration compared with coasting for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 1999; 6: 1421-1425.
19. Frydman R, Howles CM, Troung F. A double randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F®) with highly purified urinary FSH (Metrodin® HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 2000; 15: 520-525.