

Reproducción Asistida

## Estudio comparativo de los ciclos de FIV-ICSI sometidos a coasting en la unidad de reproducción del Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias

### *Comparative study of IVF/ICSI cycles after coasting in the division of Reproductive Medicine at Hospital Universitario Materno Infantil De Canarias*

Mónica Álvarez Sánchez, Vicente Guillén González\*, Alejandra Torres Afonso, Victoria Sánchez Sánchez, José Ángel García Hernández

Unidad de Reproducción Humana. Servicio de Obstetricia y Ginecología

Hospital Universitario Materno Infantil de las Palmas de Gran Canaria

Las Palmas de Gran Canaria 35016. España. (\*) IVI Las Palmas. Las Palmas de Gran Canaria

#### **Resumen**

**Objetivo:** Comparar las tasas de gestación en ciclos de FIV/ICSI en pacientes sometidas o no a coasting, así como el número de ovocitos recuperados y fecundados.

**Material y Método:** Estudio retrospectivo y descriptivo de 2.328 ciclos de FIV-ICSI realizados entre los años 1999-2008, teniendo en cuenta estimulación ovárica tanto en ciclo largo como corto.

**Resultados:** De todos los ciclos iniciados, se practicó coasting a 237 pacientes cuando los niveles de estradiol sobrepasaban 4.000 pg/ml y durante un período no superior a cuatro días.

La edad media de estas pacientes sometidas a coasting fue de 33 años frente a 35 años del resto de mujeres [27-42; 95% IC] y su índice de masa corporal medio fue de 34,50 frente a 35,06 [-1,09-0,02; 95% IC]. El número de folículos mayores de 18 mm el día de la administración de la hCG entre las pacientes sometidas a coasting fue de 9,73 frente a 5,76 [3,47-4,46; 95% IC] y el de folículos mayores de 14 mm de 18,24 frente a 10,19 [7,23-8,80; 95% IC]. El valor medio del estradiol ese mismo día fue 3.643 pg/ml en las mujeres con coasting frente a 2.707 pg/ml en el resto [734,35-1.137,50; 95% IC]. El número de ovocitos recuperados en estas pacientes fue de 9,92 frente a 7,87; [1,36-2,71; 95% IC] y ovocitos fecundados fue de 5,02 frente a 3,53 de las demás [-1,03-1,93; 95% IC]. La tasa de gestación fue 23,63% frente a 19,46% de las pacientes sin coasting.

---

**Correspondencia:** Dra. Mónica Álvarez Sánchez  
Unidad de Reproducción Humana. Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias  
Avda. Marítima s/n. 35016.  
Las Palmas de Gran Canaria. España

Conclusiones: *El coasting es un recurso que no disminuye el número de ovocitos recuperados, ni el número de ovocitos fecundados, manteniendo tasas de gestación similares a los ciclos sin coasting. Por lo tanto, lo consideramos una estrategia útil en el manejo de las pacientes con riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.*

**Palabras clave:** FIV-ICSI. Coasting. Síndrome de hiperestimulación ovárica. Tasa de embarazo. Niveles de estradiol.

### **Summary**

**Objective:** *The aim of the present study is to compare the IVF results and pregnancy rates after coasting in hyper-responders with all women attending the in vitro fertilization in whom coasting was not used.*

**Materials and Methods:** *We retrospectively analyzed data obtained of all IVF cycles from 1999 to 2008 in Hospital Universitario Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria.*

**Results:** *2.328 FIV-ICSI cycles were administrated in this period. From all the initiated cycles, 237 were treated with coasting (10,2%) and, finally, 53 patients were cancelled in their treatment cycle (23,6% of the initiated coasting). The average age of these patients was 33 years as opposed to 35 years of the rest [27-42; 95% CI] without making a statistically significant difference. The average body mass index was 34,50 against 35,06 [-1,09-0,02; 95% CI], showing a significant difference. Also, a relevant difference was found in the number of main follicles of 18 mm, when patients, subjected to coasting, were treated with hCG (9,73 against 5,76 [3,47-4,46; 95% CI]) and more obviously in main follicles of 14 mm (18,24 against 10,19 [7,23-8,80; 95% CI]). The estradiol average value that day was 3643 on women undergoing coasting against 2707 in the rest [734,35-1.137,50; 95% CI] with a statistically significant difference. These differences were also noticed in the number of retrieved oocytes (9,92 against 7,87; [1,36-2,71; 95% CI] and fertilized oocytes which was 5,02 against 3,53 in the rest [-1,03-1,93; 95% CI]. No statistically significant difference was found in the pregnancy rate (23,63% against 19,46%).*

**Conclusions:** *Following our experiment, coasting is a resource that does not reduce the number of recovered oocytes or fertilized oocytes, keeping pregnancy rates similar to the cycles without coasting. Therefore, we consider it a clinically useful strategy in patients with ovarian hyperstimulation syndrome risk.*

**Key words:** IVF-ICSI. Coasting. Hiperstimulation syndrome. Pregnancy rate. Estradiol levels.

## **INTRODUCCIÓN**

La complicación más seria y potencialmente letal de la estimulación ovárica es el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) que ocurre en el 1% al 10% de los ciclos de fecundación in vitro (FIV) manifestándose de forma grave en el 0,5-2% de los mismos (1). El síndrome típicamente se asocia con la administración de gonadotropinas exógenas, aunque también puede presentarse, raramente, con la administración de citrato de clomifeno para la estimulación ovárica, o bien durante el embarazo espontáneo si se producen niveles séricos anormalmente altos de hCG (embarazo molar) así como en mujeres con hipotiroidismo primario.

La etiopatogenia de este síndrome no ha sido explicada por completo. Parece probable que la liberación de sustancias vasoactivas (como las interleuqui-

nas I y VI, IGF-1, angiotensina II y sobre todo el factor de crecimiento del endotelio vascular o VEGF) (2), secretadas por los ovarios bajo la estimulación de la gonadotropina coriónica humana (hCG) juegue un papel importante en el desencadenamiento del síndrome. De esta manera, aunque no es el factor causante, la hCG sí es el desencadenante de los mediadores implicados en la fisiopatología. Así su eliminación evitará el cuadro completo de hiperestimulación ovárica.

Estas sustancias vasoactivas producen un aumento de la permeabilidad vascular, con el traslado masivo de líquidos del compartimiento intravascular hacia el tercer espacio provocando depleción intravascular profunda y hemoconcentración. Este efecto es responsable de los signos clínicos del síndrome: hipotensión, oliguria, ascitis, aumento de la viscosidad sanguínea, hiponatremia e hiperkalemia.

El cuadro es autolimitado y en ausencia de emba-

razo la paciente recupera la normalidad con la aparición de la menstruación. Si ocurre la gestación, los síntomas pueden seguir durante pocas semanas.

Se han intentado de manera aislada o en combinación distintas estrategias que impidan esta complicación. Sin embargo, y a pesar de todo, muchas veces no se puede evitar ya que la etiopatogénesis del SHO es multifactorial y todavía no bien conocida. La cancelación del ciclo conlleva importantes costes emocionales y económicos (3).

Hoy en día el método ampliamente más utilizado en la clínica por la mayoría de los grupos es el coasting, aunque no hay evidencia suficiente para recomendar su uso. Este procedimiento consiste en la suspensión de la administración de gonadotropinas en ciclos con una respuesta excesiva, continuando con la administración del agonista o antagonista de la GnRH, mientras se controla a la paciente mediante ecografías y determinaciones de estradiol y éste disminuye a valores seguros (4). El mecanismo por el cual el coasting es efectivo probablemente se deba a que los folículos maduros sobreviven algunos días sin FSH/HMG exógena mientras que los folículos pequeños entran en apoptosis/necrosis, reduciendo la población de células de la granulosa, que liberarán mediadores vasculares después de la aplicación de la hCG. De esta manera, el coasting disminuiría la síntesis y secreción de sustancias vasoactivas del ovario implicadas en la patogénesis del SHO (5). En algunos ensayos se ha obtenido unos niveles de VEGF en suero que disminuyen de manera similar a como sucede con el estradiol durante el coasting. La FSH induce la formación de receptores de la LH, y es un gran inhibidor de la apoptosis de las células de la granulosa. Con el coasting, los folículos pequeños y medianos entran en atresia al suspenderse las gonadotropinas, mientras que los folículos de mayor tamaño son capaces de terminar su crecimiento y maduración. De cualquier modo, si el coasting continuase por un período prolongado, los folículos grandes también se atresiarían con muy pocos ovocitos y de pobre calidad (6).

Esta medida ha sido puesta en duda por su posible efecto sobre el número y calidad de los ovocitos, menor receptividad endometrial en relación a la caída de estradiol, y tasas de embarazo que en algunos trabajos han sido inferiores a los encontrados en los tratamientos habituales de FIV.

## OBJETIVO

El objetivo de nuestro estudio es comparar las tasas de gestación en ciclos de fecundación in vitro (FIV) - Inyección intracitoplasmática (ICSI) en pa-

cientes sometidas o no a coasting, así como el número de ovocitos recuperados y fecundados.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se han analizado de manera retrospectiva y descriptiva todos los ciclos de FIV-ICSI realizados entre marzo de 1999 y abril de 2008 en el Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias, realizando monitorización de los mismos con ecografías vaginales así como determinación séricas de estradiol.

En aquellas pacientes en las que durante la estimulación ovárica se detectó desarrollo folicular con más de 15 folículos de tamaño 15-16 mm y niveles de estradiol mayor o igual a 4.000 pg/ml, se suspendió la administración de gonadotropinas continuando con la administración del análogo o antagonista de la GnRH. Después de uno a cuatro días de coasting, cuando los niveles de estradiol habían descendido hasta un rango de seguridad, se administró 250 microgramos de hormona gonadotropina coriónica recombinante (hCG). Generalmente el coasting se finalizaba cuando los niveles de estradiol habían disminuido aproximadamente un 30% sobre los valores de inicio, además de observarse un tamaño folicular de más de 18 mm en al menos 3 folículos.

Los coasting se cancelaron si precisaban un período superior a cuatro días o bien se producía un descenso abrupto del estradiol.

La recuperación ovocitaria se practicó con control ecográfico transvaginal aproximadamente 36 horas tras la administración de la hCG. La fecundación se confirmó de 16 a 20 horas tras la visualización de los pronúcleos. Los ovocitos se fecundaron bien por inseminación o inyección espermática intracitoplasmática según las cualidades de la muestra espermática o los ciclos previos de la paciente. Los embriones se transfirieron el segundo o tercer día después de la recuperación ovocitaria.

Se realizó un soporte de la fase lútea diariamente con progesterona natural micronizada vía vaginal a una dosis de 200 mg cada 12 horas. Se practicó una determinación sanguínea de  $\beta$ -hCG a los catorce días de la transferencia de estas pacientes. El embarazo clínico se definió como la presencia de saco gestacional intrauterino con embrión viable a las siete semanas de la transferencia embrionaria.

Los datos analizados se han obtenido de la base de datos de la consulta. Se ha utilizado el procesador SPSS 15.0 para el análisis de las variables:

- Variables categóricas mediante la prueba de  $X^2$  cuadrado.

- Análisis de diferencias de medias con t de Student para variables continuas. Un valor de  $p < 0,05$  se ha considerado como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

En este período se realizaron 2.328 ciclos de FIV-ICSI en nuestra Unidad de Reproducción. De todos los ciclos iniciados a 237 se practicó coasting, lo que supone un 10,2%. De éstas, a 53 pacientes finalmente se les canceló el ciclo (23,6% de los coasting iniciados). A 22 de estas mujeres (41%) se les canceló por caída abrupta del estradiol, y al resto, es decir, 31 pacientes (58%), por no descenso de los niveles de estradiol a valores seguros en un período de cuatro días. Por tanto, finalmente se le practicó coasting a 184 pacientes, lo que supone un 7,9% de todos los ciclos realizados. Estas pacientes presentan consecuentemente una tasa de cancelación de ciclo muy superior a los ciclos en los que no se utiliza este recurso, que supone un 14,6%.

La edad media de estas pacientes fue de 33 años frente a 35 años del resto de mujeres [27-42; 95% IC] sin existir una diferencia estadísticamente significativa. El índice de masa corporal medio fue de 34,50 frente a 35,06 [-1,09-0,02; 95% IC], existiendo diferencia significativa estadísticamente.

Se encontró diferencia significativa en el número de folículos mayores de 18 mm el día de la administración de la hCG entre las pacientes sometidas a coasting (9,73 frente a 5,76 [3,47-4,46; 95% IC]) y de forma más notoria en folículos mayores de 14 mm (18,24 frente a 10,19 [7,23-8,80; 95% IC]).

El valor medio del estradiol ese mismo día fue 3.643 pg/ml en las mujeres con coasting frente a 2.707 pg/ml en el resto [734,35-1.137,50; 95% IC] con diferencia estadísticamente significativa. También se observaron estas diferencias en el número de ovocitos recuperados (9,92 frente a 7,87; [1,36-2,71; 95% IC] y ovocitos fecundados que fue de 5,02 frente a 3,53 de las demás [-1,03-1,93; 95% IC].

En la tasa de gestación no se encontró diferencia estadísticamente significativa (23,63% frente a 19,46%).

En nuestro centro en este período se produjeron 17 casos de hiperestimulación severa, de las cuales a cuatro de ellas se les había sometido a coasting, lo que supone un 2,1% de todas las pacientes sometidas a este proceso.

## DISCUSIÓN

El coasting es el método utilizado con mayor frecuencia en la prevención del síndrome de hiperestimulación en la práctica diaria.

Sin embargo, no existen criterios uniformes basados en la evidencia para la aplicación de este método, y existen todavía muchas preguntas sobre su manejo. No están establecidos los valores exactos de estradiol con los que se debe empezar, ni los valores del estradiol el día de administración de la  $\beta$ -hCG, así como la duración precisa de esta estrategia, ni el tamaño adecuado de los folículos en el momento de su inicio. Una revisión de la Cochrane (7) no encontró suficiente evidencia tras analizar 13 estudios para demostrar si el coasting puede disminuir la incidencia de SHO moderado o severo.

No obstante, estudios retrospectivos y observacionales han demostrado su eficacia (8 y 9). Así Delvigne y Rozenberg (10) observaron que el coasting no elimina totalmente el riesgo de hiperestimulación ovárica pero sí disminuye la incidencia de este cuadro en pacientes de alto riesgo. Varias series han descrito el SHO severo en más del 20% de las pacientes después de practicarles coasting (11). De esta manera se sabe que el coasting no elimina completamente el riesgo de hiperestimulación pero sí reduce la incidencia y severidad del proceso, siendo de 14,2% la incidencia de hiperestimulación moderada y menor al 2% la de los procesos severos (12). Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados son observacionales o bien casos-control. Por tanto, no existe evidencia suficiente en la literatura que demuestre que el coasting es efectivo para disminuir la incidencia y severidad del SHO, ya que sería preciso un estudio randomizado en el que se practicara coasting o placebo en las pacientes con riesgo elevado, lo que no estaría éticamente justificado.

En nuestra Unidad durante el tiempo observado se han producido 17 casos de hiperestimulación ovárica severa lo que supone un 0,7%, cifra que se ajusta a lo encontrado en la literatura (1). Cuatro de estas pacientes sufrieron un SHO severo a pesar del coasting, lo que supone un 23%, cifra también semejante a otras publicaciones (11).

El valor inicial del estradiol para empezar el coasting ha sido arbitrario basado en la experiencia clínica. Levinsohn-Tavor, et. al., (9) consideraron en su revisión que el valor adecuado sería por encima de 3.000 pg/ml. Sin embargo, en varios estudios el coasting se inició cuando los valores de estradiol se encontraban por encima de 4.000 pg/ml, sin comprometer

ter los resultados respecto a la tasa de gestación ni de implantación (8). Se ha observado que cuanto mayor sea el nivel del estradiol al comienzo del coasting, menos eficaces serán para la prevención del SHO, independientemente de la duración del período del coasting. Se informó que la incidencia del SHO moderado/severo fue del 13% al 24% cuando el coasting comenzaba con un nivel de estradiol superior a 3.000 pg/ml (13,14); cuando el nivel de estradiol era entre 2.500 y 3.000 pg/ml, se informó que la incidencia del SHO moderado/severo fue del 20% (15). La única excepción a esta tendencia es el estudio de Al-Shawaf (16) en el que el punto de corte de 3.600 pg/ml se asoció a sólo el 2% del SHO. En nuestra Unidad, basados en nuestra propia experiencia clínica así como en los estudios previos, tomamos como referencia el valor de 4.000 pg/ml de estradiol.

Respecto al valor medio del estradiol en el día de la administración de la  $\beta$ -hCG, se indicó la captación ovocitaria con 3.643 pg/ml en las mujeres con coasting frente a 2.707 pg/ml en el resto de las pacientes, con diferencia estadísticamente significativa. Esto supone que aún habiendo descendido los valores del estradiol desde el inicio del coasting, existe un incremento considerable con respecto a los ciclos FIV-ICSI sin coasting.

El impacto de la duración del coasting en los ciclos ha sido analizado en muchos estudios, y se ha demostrado que el coasting de una duración superior a cuatro días reduce las tasas de gestación (15, 16, 17), además de observarse una reducción en el número y la calidad de los ovocitos obtenidos así como una menor receptividad endometrial (6) con menores tasas de implantación. Por tanto, en nuestra Unidad, y siguiendo este hallazgo ampliamente demostrado, no realizamos nunca un coasting durante un período superior a 4 días. Si en estos momentos el estradiol se encuentra todavía muy elevado suspendemos el ciclo.

El seguimiento del estradiol se hace diariamente, porque su valor generalmente se incrementa en el segundo día de inicio del coasting, pero luego es errático y puede ocurrir un descenso importante inesperado, que generalmente se asocia con una disminución en la calidad de los ovocitos recuperados y con menores tasas de gestación (11, 15, 16). Por tanto, si en nuestro centro ocurre ese hecho también cancelamos el ciclo.

Respecto al número de ovocitos mayores de 14 mm observados en la ecografía transvaginal durante el control del ciclo sí existe diferencia significativa en los ciclos sometidos a coasting frente a los que no lo precisaron. Esto tiene su lógica ya que sabemos que el número de folículos en crecimiento en el momento

de la administración de la hCG es un buen predictor del riesgo subsecuente de desarrollar un SHO (16). Estos folículos son los que producen el estradiol que, como estamos comentando, es un predictor del riesgo de SHO. También se encontró esta diferencia en los folículos mayores de 18 mm, que son menos dependientes de la estimulación de la FSH.

En la revisión presentada en la Cochrane (7) el número promedio de ovocitos recuperados fue de 9,6, similar al obtenido en nuestro estudio (9,92). En nuestra serie, sí existe diferencia estadísticamente significativa en el número de ovocitos recuperados en los ciclos con coasting frente a los que no lo precisaron. Por consiguiente, podemos afirmar que en nuestra Unidad el coasting no disminuye el número de ovocitos recuperados, aunque por el fenómeno de apoptosis de todos los folículos, especialmente los folículos inmaduros, pensaríamos que sí lo haría. Sin embargo, en esta revisión (7) sí se observó una reducción en el número de ovocitos recuperados, por lo que esto produciría una disminución en el número de embriones disponibles para su congelación y, por lo tanto, reduciría las posibilidades de lograr un embarazo en el futuro. De cualquier forma, la tasa de embarazo clínico por mujer no se vio afectada negativamente por la reducción de la concentración de estradiol ni por el número de ovocitos recuperados en el grupo de coasting.

En nuestra serie se observó también que los ovocitos recuperados no fecundan menos en las pacientes sometidas a coasting frente a las que sí lo fueron.

Finalmente nuestros resultados demuestran y confirman lo demostrado por numerosos artículos hallados en la literatura donde la tasa de gestación no se ve afectada por la práctica del coasting sin presentar diferencia estadística (6-9).

Con respecto a los datos epidemiológicos, en nuestro estudio demostramos que a pesar de ser la menor edad un factor de riesgo para desarrollar SHO, ya que parece que los ovarios de las mujeres jóvenes (menores de 30 años) poseen una mayor densidad de receptores para las gonadotropinas o un mayor número de folículos que les predispone a una mayor respuesta (18), no observamos diferencia estadística en nuestras pacientes sometidas o no a coasting.

Con respecto al índice de masa corporal (IMC), en relación a nuestros datos, sí observamos que aquellas pacientes sometidas a coasting presentaban un IMC inferior a las que no lo precisaron. Este hallazgo es controvertido ya que algunos autores sí encontraron mayor incidencia de SHO en pacientes con menor IMC (19), pero otros no lo han hallado (20).

## CONCLUSIONES

En nuestra experiencia el coasting es un recurso que no disminuye el número de ovocitos recuperados, ni el número de ovocitos fecundados, manteniendo tasas de gestación similares a los ciclos sin coasting y, por lo tanto, lo consideramos una estrategia útil en el manejo de las pacientes con riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. Sin embargo, debemos de tener en cuenta que la tasa de cancelación del ciclo es más elevada que los ciclos a los que no aplicamos este procedimiento y además no evita definitivamente la aparición de SHO grave. De cualquier manera los criterios utilizados para iniciar el coasting deberían individualizarse teniendo en cuenta los posibles riesgos y factores predisponentes de la paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Forman RG, Frydman R, Egan D, Ross C, Barlow DH.**: Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotrophin releasing hormone for in vitro fertilization: A European series and a proposal for prevention. *Fertility and Sterility* 1990; 53; 502-9.
2. **García Velasco JA, Zúñiga A, Pacheco A, Gómez R, Simón C, Remohí J, Pellicer A.**: Coasting acts through downregulation of VEGF gene expression and protein secretion. *Human Reproduction* 2004; 19: 1530-38.
3. **Estudio y Tratamiento de la Pareja Estéril. Recomendaciones de la SEF.**: Capítulo de Síndrome de hiperestimulación ovárica, pág. 245-259.
4. **Remohí J, Bellver J, Domingo J, Bosch E, Pellicer A.**: "Actitud ante la alta respuesta. Coasting". Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Aspectos clínicos. 3ª Edición, Ed. McGraw Hill., pág. 239-248.
5. **Gómez R, Quea G, García Velasco JA, Pellicer A.**: Síndrome de Hiperestimulación Ovárica: nuevos avances. Cuadernos de Medicina Reproductiva. Volumen 12. Número 1. Año 2006.
6. **García Velasco JA, Isaza V, Quea G, Pellicer A.**: Coasting for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: much ado about nothing? *Fertility and Sterility* 2006; 85: 547-554.
7. **D'Angelo A, Amso N.**: "Coasting" (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002811.
8. **Ulug U, Ben-Shlomo I, Bahceci M.**: Predictors of success during the coasting period in high-responder patients undergoing controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Fertility Sterility* 2004; 82: 338-42.
9. **Levinsohn-Tavor O, Friedler S, Schachter M, Raziell A, Strassburguer D, Ron-El R.**: Coasting- what is the best formula? *Human Reproduction* 2003; 18: 937-40.
10. **Delvigne A, Rozenber SA.**: qualitative systematic review of coasting a procedure to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients. *Human Reproduction* 2002; 8: 291-296.
11. **Benadiva CA, Davis O, Kligman I, Moomjy M, Lui HC, Rosenwaks Z.**: Withholding gonadotrophins administration is an effective alternative for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1997; 71: 294-301.
12. **Isaza V, García Velasco JA, Scheffer B, Rehomí J, Simón C, Pellicer A.**: El coasting es eficaz en la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica y no afecta los resultados de la fecundación in vitro. *Prog Obstet Ginecol* 2001; 44: 482-9.
13. **Sher G, Zeuves C, Feinman M, Maassarani G.**: Prolonged coasting: an effective method for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing in vitro fertilization. *Human Reproduction* 1995; 10 (12): 3107-9.
14. **Fluker MR, Hooper WM, Yuzpe A.**: Withholding Gonadotrophins to minimize the risk of ovarian hyperstimulation during superovulation and in vitro fertilization-embryotransfer cycles. *Fertility and Sterility* 1999; 71 (2): 294-301.
15. **Waldenstrom U, Kahn J, Mask L, Nilsson S.**: High pregnancy rates and successful prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome by "prolonged coasting" of very hyperstimulated patients: a multicentre study. *Human Reproduction* 1999;14: 294.
16. **Al-Shawaf T, Zosmer A, Hussain S, Tozer A, Panay N, Wilson C.**: Prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in IVF with or without ICSI and embryo transfer: a modified coasting strategy based on ultrasound identification of high-risk patients. *Human Reproduction* 2001; 1: 24-30.
17. **Ulug U, Bahceci M, Erden HF, Shalev E, Ben-Shlomo I.**: The significance of coasting during ovarian stimulation for conception assisted fertilization cycles. *Human Reproduction* 2002; 15: 520-5.
18. **Lyons CA, Wheeler CA, Frishman GN, Hackett RJ, Seifer DB, Haning RV.**: Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. *Human Reproduction* 1994; 9: 792-9.
19. **Navot D, Releu A, Brikenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A, Margalioth EJ.**: Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *American Journal Obstet Gynecol* 1988; 159: 210-15.
20. **Lewis CG, Warmes GM, Wang XJ, Matthews CD.**: Failure of body mass index or body weight to influence markedly the response to ovarian hyperstimulation in normal cycling women. *Fertil Steril* 1990; 53: 1097-9.