

## Desencadenantes de la maduración ovocitaria en ciclos de fecundación *in vitro*

### Triggers of oocyte maturation in cycles of *in vitro* fertilization

Zoraida Frías Sánchez,<sup>I</sup> Manuel Pantoja Garrido,<sup>II</sup> Fernando Sánchez Martín<sup>III</sup>

<sup>I</sup> Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España.

<sup>II</sup> Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Cádiz, España.

<sup>III</sup> Área de Reproducción Asistida del grupo Ginemed. Hospital Nisa Sevilla-Aljarafe. Sevilla, España.

---

#### RESUMEN

Tradicionalmente, desde que se iniciaron las técnicas de reproducción asistida, se solía usar un bolo de 5 000-10 000 UI de gonadotropina coriónica humana para la maduración final de los ovocitos como método estándar. Recientemente, se ha introducido un nuevo concepto, en el que los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina juegan un papel esencial en este campo. Ofrece importantes ventajas, entre las que se incluyen: una virtual prevención completa del síndrome de hiperestimulación ovárica. No obstante, algunos estudios defienden que el uso de hormona liberadora de gonadotropina puede ocasionar un defecto en la fase lútea que puede finalizar en una disminución en las tasas de implantación, en las tasas de gestación clínica o en un aumento de las tasas de aborto precoz. Así pues, en esta revisión analizamos las diferentes opciones terapéuticas para desencadenar la maduración final de los ovocitos en las técnicas de reproducción asistida, y discutimos los riesgos, beneficios y posibles complicaciones del uso de los agonistas de la GnRH como inductor de ovulación en ciclos de fecundación *in vitro*/inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

**Palabras clave:** GnRH-a; esterilidad; síndrome de hiperestimulación ovárica; hiperestimulación ovárica controlada.

## ABSTRACT

Traditionally, a bolus of 5000-10000 IU human chorionic gonadotropin (hCG) was used for final follicular maturation and ovulation as a standard method since assisted reproduction techniques started (ART). Recently, a new concept in which the releasing gonadotropin hormone agonists (GnRH-a) play an essential role has been introduced. This offers important advantages, including virtually prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). However, some studies described that using GnRH-a, could lead to defects in the luteal-phase that may result in a reduction of the implantation and clinical pregnancy rates; and also in an increase of early abortion rates. Therefore, the aim of this review is the analysis of different pharmaceutical options to trigger final oocyte maturation in ART, and the discussion of the risks, benefits and likely complications associated with the use of GnRH-a as an inductor of the ovulation during in vitro fecundation/intracitoplasmatic sperm injection cycles (IVF/ICSI).

**Keywords:** GnRH-a; infertility; ovarian hyperstimulation syndrome; controlled ovarian hyperstimulation.

---

## INTRODUCCIÓN

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una hormona glicoproteína encargada de estimular la biosíntesis de esteroides en las gónadas. La acción de la hCG es cualitativamente igual a la gonadotropina pituitaria (hormona luteinizante LH). Sin embargo, la hCG tiene una vida media significativamente más larga, que da como resultado una acción más fuerte en caso de administración acumulada. Esta semejanza en la actividad biológica es la que hace que desde mediados de los años 70, haya sido el desencadenante usado para la maduración final de los ovocitos.

En 1973, *Nakano y otros*, demostraron que la inducción de la ovulación en humanos podía hacerse mediante una infusión de 600 µgr GnRH sintética durante 6 h, seguido de una única dosis de 400 µgr subcutáneo. Es entonces cuando entra en juego la GnRH como inductor de ovulación en las técnicas de reproducción asistida.<sup>1</sup> La hormona liberadora de Gonadotropina es una hormona secretada por el hipotálamo durante la fase folicular del ciclo menstrual. Estimula la liberación de gonadotropinas (hormona luteinizante, LH, y foliculoestimulante, FSH) por parte de la adenohipófisis. Desde un punto de vista fisiológico, hay una importante diferencia entre la LH y la GnRH. Así pues, mientras la liberación de LH en el ciclo natural se realiza en 3 fases, durante 48 h,<sup>2</sup> la GnRH se produce en dos fases: un corto ascenso a las 4 h, y un largo descenso. La duración en total es de unas 24-36 h. Muchos estudios demuestran que los agonistas de la GnRH son tan efectivos como la hCG para la inducción de una adecuada maduración folicular final y, al mismo tiempo, la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).<sup>3</sup>

En esta revisión, hacemos un análisis sistemático de las publicaciones más recientes y de los estudios más notorios en relación con los desencadenantes de la maduración ovocitaria (*trigger*) en las técnicas de reproducción asistida.

## ASPECTOS GENERALES

### USO DE LA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA (HCG) EN LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA: DOSIS ADECUADA Y TIPOS DE PREPARADOS

Tradicionalmente, la hCG ha sido el *gold* estándar para desencadenar la maduración final de ovocitos en los ciclos incluidos en técnicas de reproducción asistida. Sin embargo, su papel no sólo se ha limitado a ese punto, ya que adquiere fuerza en las primeras etapas del embarazo en caso de que este se produzca, lo cual favorece el desarrollo adecuado del embarazo.

Actualmente no existe un consenso sobre la dosis óptima de hCG para producir la maduración final.<sup>4</sup> Existen algunos estudios en los que se ha comparado el efecto de diferentes dosis de hCG urinaria (hCG-u) en las tasas de nacidos vivos y la incidencia de OHSS en ciclos de FIV. La justificación de este tipo de estudios se basa en la hipótesis de que el aumento en la dosis de hCG-u pueda aumentar el número de ovocitos maduros reclutados y, por tanto, el número de embriones capaces de ser transferidos. Sin embargo, esto supone un aumento teórico del riesgo de OHSS. En la revisión realizada por *Tsoumpou* y otros, la mayoría de los estudios clínicos incluidos demuestran la equivalencia entre 5 000 IU hCG y 10 000 IU hCG en términos de ovocitos reclutados, tasas de fertilización y tasas de embarazo.<sup>4</sup>

Así pues, en estudios como el de *Schmidt* y otros, se ajusta la dosis de hCG en función del riesgo teórico de los pacientes para el desarrollo de OHSS. Los resultados obtenidos muestran que la incidencia de OHSS no disminuye en las pacientes con alto riesgo, ni siquiera disminuyendo la dosis hasta 3 300 IU hCG, en comparación con aquellas que presentan bajo riesgo, en las que se usa una dosis de 5 000 IU hCG.<sup>5</sup> Sin embargo, estos resultados están basados en un estudio no aleatorizado. En el mencionado análisis, se usa la hCG urinaria como preparado, en cambio, algunas hipótesis recientes argumentan que dicha presentación carece de pureza, siendo capaz de alterar los resultados clínicos<sup>6</sup> más en profundidad, nos fijamos en una revisión Cochrane del 2016, en el que incluyen 18 estudios aleatorizados y controlados, comparando la hCG recombinante con la hCG urinaria. La conclusión de este metaanálisis describe que no existen diferencias entre ambas formas de hCG en tasas de embarazo, nacidos vivos y tasas de OHSS.<sup>7</sup>

Finalmente, en la revisión de *Tsoumpou*, y otros podemos decir que, dados los resultados obtenidos y, debido a la ausencia de evidencia concreta, se piensa que la dosis óptima de hCG debería ser individualizada en función de cada situación y paciente. No obstante, podemos afirmar que hacen falta estudios aleatorizados controlados que puedan indagar de una forma más clara en este campo.

### PROTOCOLOS EN EL USO DE BOLO DE AGONISTAS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS (GnRH-a) EN LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Tradicionalmente el protocolo clásico de estimulación ovárica ha sido el conocido como protocolo largo con agonistas de la GnRH, con buenos resultados durante mucho tiempo. Con la aparición de los antagonistas de la GnRH, se abrieron nuevas posibilidades en los protocolos de estimulación ovárica controlada en pacientes con riesgo de padecer OHSS o en las donantes.<sup>8,9</sup> La utilidad de un bolo de GnRH en la inducción de la ovulación ya fue descrita hace décadas en los tratamientos de inducción de ovulación. Así pues, se introduce un concepto en el que, dentro de un protocolo con antagonistas de GnRH, se usa un bolo de agonista de la GnRH para inducir la maduración final ovocitaria y desencadenar la ovulación.<sup>10,11</sup> El protocolo se puede administrar en dosis única o en dosis múltiple, siendo éste último el más empleado de forma generalizada. Se inicia la estimulación ovárica en el segundo o tercer día de la menstruación y, desde el sexto día o desde que el folículo mide 14 mm o más, se comienza con 0,25 mg de GnRH antagonistas. El control se hace a través de la monitorización ecográfica de la paciente hasta el momento de la descarga ovulatoria con un bolo de agonistas de la GnRH. Se administró 0,3 mL triptorelina o 0,2 mL de leuporelina. En este caso y, dado que las tasas de embarazo son significativamente menores que en la transferencia en fresco, se recomienda la vitrificación de los embriones obtenidos.

En el estudio multicéntrico aleatorizado de *Fauser* y otros, comparan el efecto de dos tipos de GnRH-agonistas (Triptorelina y Leuporelina) con la hCG, bajo una estimulación ovárica controlada con FSH recombinante y GnRH antagonistas y un soporte lúteo basado en progesterona vaginal. La conclusión final de este estudio describe que un bolo de agonista de la GnRH como inductor final de ovulación y de la maduración de ovocitos, parece ser efectivo en las pacientes normorrespondedoras incluidas en un ciclo de FIV.<sup>11</sup> Sin embargo, se han evidenciado diferencias significativas entre la ovulación inducida por un agonista y el ciclo natural, tales como la reducción de la concentración de LH durante la etapa lútea precoz, de lo que se hablará más detenidamente en otro apartado.<sup>12</sup>

## DUAL TRIGGER

El concepto conocido como *dual trigger* fue introducido por *Shapiro* et al, haciendo referencia a la combinación de agonistas de la GnRH (GnRH-a) y hCG a dosis baja, cuyo objetivo principal es minimizar la tasa de OHSS.<sup>13</sup>

Hay varios estudios que se sustentan este concepto, llevándolo a la práctica con mujeres clasificadas de baja respuesta. Entre ellos, cabe destacar el de *Griffin* et al, en el que se recluta una serie de pacientes con antecedentes de al menos, un 25 % de ovocitos inmaduros en un ciclo previo inducido con hCG de forma aislada. Esta serie se ajusta a un protocolo corto de antagonistas de GnRH para la estimulación ovárica controlada. El *dual trigger* se administra una vez que se objetivan al menos 3 folículos mayores o igual a 17 mm de diámetro. Se usa como desencadenante de la maduración ovocitaria, la combinación de 1 mgr de acetato de leuprolide y 5 000-10 000 UI de hCG.

Este estudio parece concluir con un incremento (con significación estadística) del porcentaje de ovocitos maduros reclutados con *trigger* doble, en comparación con la administración de hCG como único desencadenante.<sup>14</sup> No obstante, hay que resaltar que las tasas de gestación permanecen bajas, lo cual sugiere una posible disfunción de ovocitos subyacente en este perfil de pacientes. Así pues, parece que una de las opciones para aquellas mujeres con historia de ovocitos inmaduros, podría ser un cambio en el tiempo establecido entre el *trigger* y la punción ovárica o la administración de GnRH-a. Actualmente, no contamos con estudios prospectivos

aleatorizados en este campo, por lo que sería necesario para obtener resultados fiables.

Relacionado con este aspecto, encontramos en la literatura otro estudio diseñado de forma retrospectiva en el que se incluyen 8092 pacientes, bajo protocolos de FIV/ICSI desde noviembre de 2013 hasta enero 2016. El objetivo de dicho trabajo consistió en identificar los factores de riesgo para una respuesta subóptima ante el uso de GnRH-a como *trigger* y evaluar el efecto de la hCG en los datos de estas pacientes. Para eso, se optó por una serie de 8092 pacientes en las cuales se manejan dos protocolos: por un lado, inducir la ovulación y maduración final de ovocitos con GnRH-a únicamente, por otro lado, en combinación con hCG en distintas dosis (1 000, 2 000 o 5 000 UI). Los resultados muestran un 2,71 % de pacientes consideradas como de baja respuesta (se identifica baja respuesta con niveles de LH menor o igual que 15 mIU/mL aproximadamente 10 h tras el *trigger*), en las que las tasas de ovocitos reclutados, ovocitos maduros y embriones congelados son bajas. Además, los resultados muestran el nivel de LH como un buen predictor de la respuesta subóptima a los agonistas de la GnRH. En conclusión, los datos resultantes parecen indicar que el *dual trigger* incluyendo las bajas dosis de hCG (1 000 UI) mejoran la tasa de ovocitos reclutados de forma segura y efectiva en las pacientes con baja respuesta, sin consecuencias en las tasas de fertilización ni en el porcentaje de ovocitos maduros y sin un aumento clínicamente significativo del OHSS.<sup>15</sup>

## **PAPEL DE LOS AGONISTAS DE LA GNRH EN EL CONTROL DEL SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA**

El Síndrome de hiperestimulación ovárica es la complicación más grave, potencialmente letal, derivada de la estimulación ovárica controlada. La causa principal del mismo, es la producción de hCG, siendo provocado por la hCG exógena en el caso de OHSS precoz, mientras que en el OHSS tardío, puede deberse a la producción endógena de hCG, o al propio embarazo. La hCG y la LH activan los receptores de LH, aunque la vida media de la LH es inferior a los 60 minutos, mientras que la de la hCG es de unas 24 h aproximadamente. Esto hace que se aumente la permeabilidad vascular, estimulada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Un reciente artículo de la ESHRE (Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología) revela que el OHSS es, claramente, la mayor complicación de la estimulación ovárica controlada. En total, se describen 2 470 casos de OHSS en 2007, lo cual corresponde al 0,7 % del total de los ciclos estimulados.<sup>16,17</sup> Entre las distintas formas encaminadas a la reducción de este síndrome, dada su gravedad y frecuencia, se han incluido varias técnicas, entre ellas, la inclusión de los agonistas GnRH como desencadenante de la maduración final de ovocitos. Actualmente, algunos investigadores proponen el uso de GnRH-a como "trigger" en lugar de la hCG en aquellas pacientes con alto riesgo de producir OHSS. La principal ventaja que sustenta esta propuesta es el potencial que presentan los GnRH-a para inducir de una forma rápida y reversible la luteolisis y, por tanto, el descenso del riesgo de que un OHSS progrese.<sup>18</sup> Para determinar la seguridad de los GnRH-a en la inducción de la maduración de ovocitos existe un ensayo clínico en el que se incluyen 118 pacientes, divididas en dos grupos, en función de la forma de *trigger* utilizado. En un grupo se administra hCG, y otro grupo GnRH-a. Los resultados demuestran que hubo un 3 % de casos de OHSS en el grupo de hCG, mientras que en el grupo de GnRH-a, no se detectó ninguno.<sup>19</sup> Estudios con resultados similares se han diseñado con posterioridad.<sup>20,21</sup>

El conocido *OHSS free clinic* define un concepto descrito por Devroey, *et al* en el que perfila una estrategia en la cual la estimulación ovárica y el *trigger* es separado de la transferencia embrionaria. Así pues, según los últimos estudios, la combinación de GnRH antagonistas con los GnRH agonistas como *trigger* puede ser la herramienta por la cual el concepto *OHSS free clinic* puede llegar a ser realidad.<sup>22</sup> Sin embargo, hay series que demuestran que el cotratamiento de GnRH-a junto a bajas dosis de hCG, y transferencia embrionaria en el mismo ciclo, puede prevenir el desarrollo de OHSS en mujeres de alto riesgo. No obstante, hacen falta más estudios para determinar el número máximo de ovocitos y embriones a transferir en cada ciclo.

## **FASE LÚTEA TRAS LA INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN CON AGONISTAS DE LA GNRH**

Existen numerosos estudios aleatorizados en la literatura en los que se relaciona el descenso de la tasa de gestación y el aumento de la pérdida gestacional precoz, tras desencadenar la ovulación con GnRH, con una posible insuficiencia de fase lútea a pesar del suplemento con progesterona vaginal o estradiol que se indica.<sup>23,24</sup> Posteriormente se vio que, rescatando la fase lútea con una suplementación intensiva, los datos obtenidos eran comparables a los producidos tras hCG.<sup>25</sup> La explicación más razonable para explicar esta insuficiencia lútea tras la estimulación ovárica con gonadotropinas es el nivel suprafisiológico de progesterona y estradiol, resultante del desarrollo multifolicular entre otras causas.<sup>25</sup> Este aumento del nivel de esteroides inhibe directamente la secreción de LH de la pituitaria<sup>26,27</sup> lo cual desencadena una insuficiencia de la fase lútea.<sup>28</sup>

Para finalizar en este campo, hemos de decir que en el estudio de 2011 de *Kol et al* se describe un protocolo nuevo basado en agonistas de la GnRH como inductor de ovulación combinado con hCG como soporte de la fase lútea, excluyendo la aplicación de progesterona o estradiol exógena. Así pues, las pacientes incluidas obtienen una alta tasa de gestación. Parece interesante corroborar estos hallazgos con diseños de estudios de mayor amplitud. No obstante, se introduce ya un concepto simple y cómodo para el sustento de la fase lútea sin necesidad de inyecciones de progesterona o aplicaciones vaginales.<sup>29</sup>

## **IMPORTANCIA DEL MOMENTO DE LA PUNCIÓN FOLICULAR**

En el ciclo ovulatorio natural, el pico de LH es seguido por una pérdida en las uniones entre el ovocito y las células del cúmulo, haciendo que la vesícula germinal se descomponga y el cúmulo se expanda.<sup>30</sup> Estos ovocitos deben evolucionar hasta metafase II (MII), momento en el cual se consideran que son ovocitos maduros y, por tanto, los únicos capaces de fecundar.

Existen numerosos estudios en la literatura que no aclaran el tiempo ideal necesario para obtener una buena tasa de ovocitos maduros en las técnicas de reproducción asistida. Presentamos aquí el de *Weiss et al* de diseño retrospectivo, cuyo objetivo se centra en examinar si la proporción de ovocitos en metafase II se incrementa con el tiempo existente entre el momento de la inducción de la ovulación y la punción ovárica. En este caso, se han incluido 511 pacientes en técnicas de FIV/ICSI en el que se ha seguido un protocolo de GnRH antagonistas para estimulación ovárica y GnRH agonistas como inductor de la ovulación.

Se dividieron los ciclos en 4 grupos: el grupo 1 fue aspirado de las 33,45 h a las 34,44 h de la inducción de ovulación. El grupo 2 de las 34,45 a las 35,44; el grupo 3 de las 35,45 a las 36,44 y el grupo 4 de las 36,45 h a las 38,44 h. Como resultado, se obtuvo que la proporción de ovocitos MII incrementaba aproximadamente en la hora 35 y luego se estabilizaba entre la hora 35 y 38, lo cual no fue una correlación lineal. No hubo diferencias entre los 4 grupos en el número de ovocitos puncionados, en el número de ovocitos fertilizados o el porcentaje de fertilización. Sin embargo, existían diferencias significativas en el porcentaje de ovocitos maduros, el grupo 1 fue inferior al grupo 2. La conclusión de este estudio puso en evidencia la hipótesis de que deben pasar al menos 35 horas como mínimo entre la inducción de ovulación y el momento de la aspiración para maximizar el número y el porcentaje de ovocitos maduros.<sup>31</sup>

Existen algunos estudios realizados en este campo, usando la hCG, como inductor de ovulación. El de *Mansour et al*, es uno de los escasos diseños prospectivos, aunque con un tamaño muestral pequeño, que describe como resultado que el porcentaje de ovocitos maduros aumentan cuando el intervalo de tiempo se extiende desde las 35 h hasta las 37 h.<sup>32</sup> Por otra parte, un metaanálisis con 5 estudios controlados aleatorizados en el que se incluyeron 895 pacientes describen una tasa de ovocitos maduros más alta cuando el intervalo es más largo, sin afectar las tasas de fertilización, implantación o embarazo.<sup>33</sup> Como propuesta, sería necesario realizar estudios de mayor amplitud en el que se determine si las 38 h puede ser superior a las 35 h, y qué tiempo máximo necesario evita que se comprometan los resultados.

## OTRAS APLICACIONES DE LA GnRH

### DONANTES DE ÓVULOS

En este tipo de pacientes, normalmente mujeres jóvenes con una gran reserva folicular y elevado número de ovocitos, el riesgo de producirse un OHSS es muy elevado. Por eso, el objetivo en estos casos es minimizarlo sin afectar las tasas de ovocitos reclutados o la calidad del embrión resultante. Así pues, existen algunos estudios aleatorizados en los que no se encuentran diferencias significativas en el número de ovocitos obtenidos, en las tasas de fertilización, en la calidad del embrión y en las tasas de gestación entre el *trigger* con hCG o con GnRH, minimizando o, incluso, desapareciendo, las tasas de OHSS.<sup>34,35</sup>

### PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

Existe un estudio de diseño retrospectivo en el que se analiza la forma de desencadenar la ovulación en aquellas pacientes subsidiarias de quimioterapia con diagnóstico de cáncer de mama. Se hace la comparación entre 27 pacientes a las que se administra GnRH agonistas y 47 pacientes con las que se usa hCG como *trigger*. Los resultados muestran que los GnRH-a provocan un descenso del nivel de estradiol existente en la fase lútea en comparación con aquellas en las que se usa hCG, con un incremento del número de ovocitos MII rescatados y la evolución de más embriones.<sup>36</sup> Esta ventaja hace posible la vitrificación de ovocitos en pacientes oncológicas para preservar la fertilidad.

## CONCLUSIÓN

En esta revisión se han analizado y discutido los diferentes estudios publicados relacionados con las formas de desencadenar la ovulación y maduración de los ovocitos. Se ha prestado especial atención a casos especiales como las pacientes con baja respuesta o aquellas con alto riesgo de padecer síndrome de hiperestimulación ovárica. La revisión de la literatura sobre este tema demuestra que los datos obtenidos en ambos casos, tanto con el uso de GnRH-a como con el uso de hCG, son similares. Así pues, una buena opción podría ser el uso de GnRH-a en pacientes con alto riesgo de OHSS o en donantes de óvulos, ya que la literatura describe una tasa mínima de casos severos de OHSS con este protocolo. Las tasas de fertilización, y la capacidad de los embriones para evolucionar, así como las tasas de gestación, implantación y pérdidas gestacionales precoces no se ven alteradas por el uso del bolo de agonistas de la GnRH como desencadenante.

En cuanto a la fase lútea, pese a las ventajas estudiadas administrando bajas dosis de hCG, se ha evidenciado que no se elimina por completo el riesgo de OHSS. Además, el soporte intensivo de fase lútea tampoco es efectivo en todas las pacientes con insuficiencia de fase lútea, aunque actualmente el método apropiado de soporte de fase lútea tras el *trigger* con GnRH es desconocido.

Parece necesario continuar investigando en este campo, ya que, hasta el momento, existen escasos estudios prospectivos aleatorizados que puedan dar suficiente evidencia del caso que nos ocupa.

## Conflicto de intereses

Los autores no declaran tener conflictos de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nakano R, Mizuno T, Kotsuji F, Katayama K, Washio M, Tojo S. *Triggering of ovulation after infusion of synthetic luteinizing hormone releasing factor*. Acta Obstet Gynecol Scand. 1973;52(3):269-72.
2. Hoff JD, Quigley ME, Yen SSC. "Hormonal Dynamics at midcycle: a reevaluation". Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1983;57(4):792-6.
3. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG. "GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice?" Human Reproduction Update. 2011;17(4):510-24.
4. Tsoumpou I, Muglu J, Gelbaya TA, Nardo LG. Optimal dose of HCG for final oocyte maturation in IVF cycles: absence of evidence? Reproductive Biomedicine Online. 2009;19(1):52-8.
5. Schmidt DW, Maier DB, Nulsen JC. Reducing the dose of human chorionic gonadotropin in high responders does not affect the outcomes of *in vitro* fertilization. Fertility and Sterility. 2004;82(4):841-6.

6. Zegers-Hochschild F, Fernandez E, Mackenna A. The empty follicle syndrome: a pharmaceutical industry syndrome. *Human Reproduction*. 1996;10(9):2262-6.
7. Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database of Systematic Review*. 2016;23(4).
8. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, et al. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 1994;9(5):788-9.
9. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, de Ziegler D, Taieb J, Selva J, et al. The single or dual administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in an *in vitro* fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril*. 1994;62(3):468-76.
10. Itskovitz-Eldor J, Kol B, Mannaerts. Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: short communication. *Hum Reprod*. 2000;15(9):1965-8.
11. Fauser BC, de Jong D, Olivennes F, et al. Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist Ganirelix during ovarian hyperstimulation for *in vitro* fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):709-15.
12. Humaidan P. Luteal phase rescue in high-risk OHSS patients by GnRH $\alpha$  triggering in combination with low-dose HCG: a pilot study. *Reprod Biomed Online*. 2009;18(5):630-4.
13. Shapiro BS, D. S. Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a reduced dose of human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation in fresh autologous cycles *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*. 2008;90(1):231-3.
14. Daniel Griffin MR. Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and standar dose human chorionic gonadotropin to improve oocyte maturity rates. *Fertility and Sterility*. 2014;102(2):405-9.
15. Xuefeng Lu PQ. Dual trigger for final oocyte maturation improves the oocyte retrieval rate of suboptimal responders to gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertility and Sterility*. 2016;16:1-7.
16. Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2007: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction*. 2012;201(27):954-66.
17. Kol S, Humaidan P. GnRH agonist triggering: recent developments. *Reproductive BioMedicine Online*. 2013;26(3):226-30.
18. Fatemi HM, Garcia Velasco J. Avoiding ovarian hiperstimulation syndrome with the use of gonadotropin-releasing hormone agonist trigger. *Fertility and Sterility*. 2015;103(4):870-3.

19. Humaidan P, Polyzos N, Alsbjerg B, Erb K, Mikkelsen A, Elbaek H, et al. GnRH trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multi-centre studies in IVF patients. *Human Reproduction*. 2013;28(9):2511-21.
20. Iliodromiti S, Blockeel C, Tremellen KP, Fleming R, Tournaye H, Humaidan P, et al. Consistent high clinical pregnancy rates and low ovarian hyperstimulation syndrome rates in high-risk patients after GnRH agonist triggering and modified luteal support: a retrospective multicentre study. *Human Reproduction*. 2013;28(9):2529-36.
21. Radesic B, Tremellen K. Oocyte maturation employing a GnRH agonist in combination with low-dose hCG luteal rescue minimizes the severity of ovarian hyperstimulation syndrome while maintaining excellent pregnancy rates. *Human Reproduction*. 2011;26(12):3437-42.
22. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free clinic by segmentation of IVF treatment. *Human Reproduction*. 2011;26(10):2593-7.
23. Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L. "GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study". *Human Reproduction*. 2005;20(5):1213-20.
24. Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer. "A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists". *Human Reproduction*. 2005;20(10):2887-92.
25. Castillo JC, Humaidan P, Bernabéu R. *Pharmaceutical Options for triggering of final oocyte maturation in ART*; 2014.
26. Tavaniotou A, Devroey P. "Luteal hormonal profile of oocyte donors stimulated with a GnRH antagonist compared with natural cycles". *Reproductive BioMedicine Online*. 2006;13(3):326-30.
27. Fatemi HM. "The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know?". *Reproductive BioMedicine Online*. 2009;19:4331.
28. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Donoso P, Papanikolaou E, Smitz J, Devroey P. "Luteal phase oestradiol suppression by letrozole: a pilot study in oocyte donors". *Reproductive BioMedicine Online*. 2008;17(3):307-11.
29. Kol S, Humaidan P, Itskovitz-Eldor J. "GnRH agonist ovulation trigger and hCG-bases, progesterone-free luteal support: a proof of concept study". *Human Reproduction*. 2011;26(10):2874-7.
30. Larsen WJ, Wert SE, Brunner GD. A dramatic loss of cumulus cell gap junctions is correlated with germinal vesicle breakdown in rat oocytes. *Dev Biol*. 1986;113(2):517-21.
31. Weiss A, Neril R, Geslevich J, Lavee M, Beck-Fruchter R, Golan J, et al. Lag time from ovulation trigger to oocyte aspiration and oocyte maturity in assisted reproductive technology cycles: a retrospective study. *Fertility and Sterility*. 2014;102(2):419-23.

32. Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI. Study of the optimum time for human chorionic gonadotropin-ovum pick up interval *in vitro* fertilization. J Assist Reprod Genet. 1994;11(9):478-81.
33. Wang W, Zhang XH, Wang WH, Liu YL, Zhao LH, Xue SL, et al. The time interval between hCG priming and oocyte retrieval in ART program: a met-analysis. J Assist Reprod Genet. 2011;28(10):901-10.
34. Acevedo B, Gómez-Palomares JL, Ricciarelli R, Hernández ER. "Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonists does not compromise embryo implantation rates." Fertility and Sterility. 2006;86(6):1682-7.
35. Sismanoglu A, Tekin HI, Erden HF, Ciray NH, Ulug U, Bahceci M. "Ovulation triggering with GnRH agonist vs. hCG in the same egg donor population undergoing donor oocyte cycles with GnRH antagonist: a prospective randomized cross-over trial". Journal Assisted Reproduction and Genetics. 2009;26(5):251-6.
36. Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. Reprod Biomed Online. 2010;20(6):783-8.

Recibido: 14 de enero 2017.

Aprobado: 17 de febrero 2017.

*Manuel Pantoja Garrido*. Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Cádiz, España  
Correo electrónico: [pantoja\\_manuel@hotmail.com](mailto:pantoja_manuel@hotmail.com)