

SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA A PROPÓSITO DE UN CASO

José Pacheco, Héctor Malaverry, Rolando Vargas

RESUMEN

A propósito de un caso de una paciente previamente sometida a tratamientos medicoquirúrgicos por infertilidad primaria y que desarrolló un cuadro severo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) como consecuencia de la aplicación de las técnicas de fertilización in vitro y transferencia embrionaria, se hace una revisión amplia sobre el SHO, su manejo adecuado y cómo prevenirlo. Al comentar el manejo recibido por esta paciente, se hace hincapié sobre alternativas de manejo que posiblemente hubiesen evitado que la paciente llegara a estar al borde de la muerte.

PALABRAS CLAVE: Infertilidad, Fertilización in vitro, Transferencia embrionaria, Hiperestimulación ovárica controlada, Síndrome de hiperestimulación ovárica, Complicaciones.

Rev Per Ginecol Obstet 2005;51(2):84-93

ABSTRACT

A propos of a case of a patient previously subjected to medical and surgical treatments for primary infertility and who developed a severe complication consisting in ovarian hyperstimulation syndrome (OHS) as a consequence of in vitro fertilization and embryo transfer, we review OHS clinical presentation, treatment and prevention. A comment on the treatment received by this patient as well as treatment alternatives that could have prevented the syndrome that almost took the patient's life is also presented.

KEYWORDS: Infertility, In vitro fertilization, Embryo transfer, Controlled ovarian hyperstimulation, Ovarian hyperstimulation syndrome, Complications.

Rev Per Ginecol Obstet 2005;51(2):84-93

Unidad de Reproducción Humana y Servicio de Cuidados Intensivos en Obstetricia, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud

Correspondencia:

Doctor José Pacheco Romero. jpachecoperu@viabcp.com

INTRODUCCIÓN

Si bien el manejo de la pareja con problemas de fertilidad ha mejorado considerablemente durante las últimas décadas, quedan aún algunos problemas por resolver ante nuevas situaciones que se presentan por manejos más exigentes en medicina. Uno de ellos es el de la inducción de la ovulación en los casos de técnicas de fertilización asistida de baja y alta complejidad. Continúa siendo ésta una razón de muchos foros a nivel internacional al no tenerse un protocolo único que pueda servir uniformemente en todas y cada una de las pacientes o, peor aún, porque algunas pautas ya establecidas en protocolos consensuados no son seguidas sino de manera arbitraria por médicos que aún conciben que en sus manos "no pasa nada".

Desde mediados del siglo pasado se ha tratado de provocar o regular la ovulación a través de medidas farmacológicas que lleven a ovular en días



determinados a mujeres que sufren de anovulación, oligoovulación o irregularidad menstrual, o que permita programar el momento de la ovulación para el coito dirigido o la inseminación o fertilización asistida. Se ha utilizado varias drogas, las más usadas las progestinas reguladoras de los ciclos menstruales, el citrato de clomifeno y las gonadotropinas menopáusicas. Más adelante, con el nacimiento de la primer bebe probeta, se halló que era necesario para el éxito reproductivo el hiperestimular los ovarios para que crecieran varios folículos en un mismo ciclo, de manera de contar con más ovocitos para la eventual fecundación *in vitro* y transferencia de embriones.

Pero, la hiperestimulación ovárica no está exenta de complicaciones, siendo las más conocidas el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) y el embarazo múltiple. Pasamos a presentar un caso de síndrome de hiperestimulación ovárica como ejemplo de los problemas asociados a la fertilización asistida y para orientar a cómo prevenir el síndrome y cómo debe ser manejado adecuadamente en caso de presentarse.

CASO CLÍNICO

Se trató de una paciente de 31 años natural y procedente de Lima, ocupación odontóloga, con fecha de última menstruación normal el 3 de febrero de 2005. Con menarquia a los 13 años, su régimen catamenial era 3-4/28, inicio de relaciones sexuales a los 17 años, una pareja sexual, casada hacía 4 años, nuligrávida, que había usado anticonceptivos orales los dos primeros años de casada y con tratamiento por infertilidad 2 años.

Entre los antecedentes señaló vaginitis e infecciones de la vía urinaria a repetición, hiperprolactinemia con tratamiento a los 20 años y en el 2002 y a quien se le había indicado 3 ciclos de estimulación ovárica con citrato de clomifeno en el 2003, por infertilidad. Había reacción alérgica a los mariscos.

En enero 2004, había sido sometida a una plastia tubárica más miomectomía, con hallazgo de focos endometriósicos.

La paciente ingresó por el servicio de emergencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud el día 16 de marzo de 2005, con el antecedente de haber tenido un procedimiento de ferti-

lización *in vitro* (FIV) y transferencia embrionaria (TE) de 2 blastocistos, los días 18 y 23 de febrero, respectivamente. La hiperestimulación fue con gonadotropinas menopáusicas que resultaron en alrededor "de 20 folículos" por ecografía y estradiol "elevado", de acuerdo a lo relatado por la paciente, y que además recibió gonadotropinas coriónicas para inducir la rotura folicular y, luego, progesterona micronizada.

Ya desde antes del día 28 de febrero, la paciente presentó distensión abdominal, sensación de opresión precordial, agitación, hiporexia, disminución del volumen urinario, por lo que acudió a su médico tratante, quien luego de dos días de reposo y observación y al empeorar los síntomas, la refirió a una clínica particular. Allí, el 4 de marzo, presentó disnea e intolerancia al decúbito, así como diuresis no mayor a 600 mL. Fue manejada inicialmente como problema suboclusivo intestinal. El día 9 de marzo fue evaluada por ginecología que, por la distensión abdominal (ascitis, 94 cm de circunferencia abdominal), hemoconcentración, hiponatremia dilucional, fue considerada como un SHO, indicándose paracentesis, heparina (5 000 UI SC c/12 h) e hidratación. En la paracentesis se evacuó 3 L de exudado. Fue dada de alta mejorada el día 12 de marzo.

El día 16 de marzo volvió a presentar disnea y distensión abdominal, por lo que acudió a nuestro nosocomio. Al examen físico, la paciente tenía presión arterial 110/60 mm HG, frecuencia cardiaca 104 por minuto, frecuencia respiratoria 20 por minuto. El examen cardiológico mostró taquicardia, sin soplos. En el examen pulmonar, el murmullo vesicular estaba disminuido a predominio de la base pulmonar izquierda. El abdomen estaba distendido, circunferencia abdominal (CA) 93 cm, signo de la oleada positivo, matidez, ruidos hidroaéreos disminuidos. Los genitales externos aparecían edematizados. La ecografía mostró la cavidad abdominal ocupada por líquido libre abundante (pozo altura 70 mm), el útero tenía 2 sacos gestacionales de 5 mm de diámetro, el ovario derecho medía 59 x 50 mm y contenía folículos menores de 20 mm, mientras el ovario izquierdo medía 61 x 44 mm, con folículos menores de 20 mm. El tratamiento consistió en hidratación, albúmina humana 50 mL/día, progesterona micronizada. En la paracentesis se obtuvo 3,1 L de exudado.



Al día siguiente se sospechó atelectasia laminar basal bilateral y aparente derrame pleural basal derecho, por radiografía de tórax.

El día 18 de marzo, se vio por ecografía una tumoración sólido-quística parauterina izquierda, de 51 x 90 x 85 mm y que mostraba tejido irregular, sospechándose en un cistoadenocarcinoma. Los marcadores tumorales no fueron significativos para cáncer. Por paracentesis se evacuó 3 100 mL de líquido ascítico, siendo el Papanicolaou negativo.

El 31 de marzo, otra ecografía mostró moderado derrame pleural derecho, ascitis severa, escaso contenido líquido en pericardio. La temperatura estuvo en 38,5°C, encontrándose disnea moderada, dolor abdominal, decaimiento general; había leve ictericia en mucosas. Se realizó Junta Médica y se decidió su traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Los diagnósticos en UCI el 1 de abril fueron: SHO, estado de sopor, síndrome de insuficiencia respiratoria, shock séptico, ictericia por sepsis, descartar foco urinario, insuficiencia renal no oligúrica, trastorno de la coagulación y aborto en curso de gestación gemelar de 6 semanas

El 2 de abril se realizó aspiración manual endouterina (AMEU) –el contenido fue enviado a Patología–, transfundiéndose dos paquetes globulares, dos unidades de plasma fresco congelado y 10 unidades de crioprecipitado. El urocultivo fue negativo, el hemocultivo creció *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella oxitia* y se administró tratamiento con imipenem. La broncoscopia encontró tapón hemático en hemitórax derecho, mientras la radiografía de tórax mostró infiltrado bilateral.

El 3 de abril, la radiografía de tórax aún mostraba infiltrado en los dos tercios inferiores de ambos hemitórax y seguía en estado de estupor. A partir de entonces, la paciente rápidamente inició su recuperación, regresó a hospitalización el 13 de abril y fue dada de alta el 19 de abril en condiciones satisfactorias. El último control fue el 26 de abril, cuando se la encontró con buena evolución.

SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es una respuesta suprafisiológica del ovario, casi siempre ocasionada por la administración exógena de la hormona gonadotropina coriónica (hCG)

después de haberse estimulado la ovulación. Constituye un riesgo para toda mujer sometida a inducción de la ovulación y en sus formas graves es potencialmente letal. Aunque en general se le considera un cuadro iatrógeno generado por el uso de hormonas, de forma casi anecdótica se ha descrito algunos casos en ciclos naturales no estimulados con gestación espontánea. Raramente la hiperestimulación ovárica puede resultar de un adenoma hipofisiario secretor de FSH⁽¹⁾.

El SHO implica el aumento de la masa ovárica, así como la formación de múltiples quistes ováricos. Se presenta salida de líquido del espacio intravascular, que se acumula en el espacio peritoneal y pleural, produce hipotensión, disminución del flujo sanguíneo renal y, por lo tanto, disminución del volumen urinario. En sus formas más severas, el shock hipovolémico puede llevar a la muerte.

INCIDENCIA

La incidencia del SHO se ha incrementado en las últimas décadas con el mayor uso de gonadotropinas en la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) para fecundación *in vitro* (FIV). Es especialmente frecuente cuando las pacientes son sometidas a tratamiento con gonadotropinas. La incidencia del SHO varía en distintas publicaciones entre 0,6 y 14% de los ciclos de FIV con transferencia embrionaria (TE) y la presentación del estadio severo se estima entre 0,2 y 5%, según los criterios de identificación empleados. Esta variación también depende de la disparidad de los protocolos de estimulación utilizados en los distintos trabajos, de la selección de pacientes y de la capacidad de predicción del riesgo de SHO. En un estudio realizado en 29 700 pacientes, se encontró que el SHO severo sólo ocurrió en 0,7% de las pacientes⁽²⁾. Es de advertir que los efectos adversos, como el embarazo múltiple y el SHO, no son informados en la mayoría de estudios sobre fertilización asistida⁽³⁾, por lo que sus incidencias pueden ser mayores. La frecuencia del SHO aumenta en los ciclos en que se logra el embarazo.

También, se debe señalar que la incidencia de SHO no ha disminuido después de la introducción de la transferencia de un solo embrión, por lo que se puede inferir que el SHO no es más frecuente en embarazos gemelares que en embarazos simples⁽⁴⁾.



FISIOPATOLOGÍA

La base de la hiperestimulación ovárica es el desarrollo de múltiples folículos. En un ciclo ovulatorio espontáneo, mecanismos de retroalimentación eficientes aseguran un reclutamiento limitado de folículos y el desarrollo de un solo folículo dominante capaz de ovular en respuesta al pico de LH a mitad del ciclo. En un ciclo estimulado, este control no existe. Para asegurar una terapia exitosa, se administra dosis farmacológicas de gonadotropinas menopáusicas (hMG). Se produce el reclutamiento y mantenimiento de un número de folículos antrales, varios de los cuales se desarrollan y son capaces de ovular y luteinizarse.

No se ha encontrado que la fase lútea sea defectuosa en virtualmente todos los protocolos de estimulación en FIV. Los mecanismos comunes, como niveles suprafisiológicos de estradiol, disminución en la liberación de LH, inhibición del cuerpo lúteo y asincronismo de estradiol y progesterona pueden estar comprometidos en la función insuficiente del cuerpo lúteo en la tecnología de reproducción asistida. El soporte de la fase lútea con hCG o progesterona después de fertilización asistida resulta en mejores tasas de embarazo. Pero, con la hCG existe el riesgo del SHO, por lo que debería preferirse la progesterona⁽⁵⁾.

La maduración final de múltiples folículos resulta en una producción exagerada del factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF). Este péptido tiene dos acciones: a) potente promotor de la neovascularización y b) aumenta la permeabilidad de las paredes de los vasos sanguíneos, que conduce a la pérdida de la integridad funcional del lecho vascular. Se produce extravasación de líquido al tercer espacio, con depleción de albúmina al espacio extravascular y aumento de la presión oncótica.

Como tal, el mecanismo responsable del SHO es el aumento en la permeabilidad capilar de la superficie mesotelial con desplazamiento agudo de líquido fuera del espacio intravascular, generando un tercer espacio masivo. La pérdida de fluido y proteínas hacia la cavidad abdominal genera hipovolemia y hemoconcentración, responsables de problemas de circulación y excreción. Esto lleva a hipotensión arterial y disminución de la presión venosa central. Hay taquicardia, ascitis, oliguria, azotemia –por la filtración disminuida y reabsorción

aumentada de urea– e hiperkaliemia –por la disminución en el intercambio de hidrógeno y potasio por sodio en el túbulo distal–. En respuesta a estos cambios, la aldosterona, la actividad de la renina plasmática y los niveles de hormona antidiurética estarán elevados. Las complicaciones clínicas mayores son la coagulabilidad incrementada y la perfusión renal disminuida.

En este proceso se ha implicado distintos mediadores que se describe a continuación. Pese a ello, se puede afirmar que la patogenia del SHO sigue sin estar definitivamente descrita.

Así, se ha observado que la angiotensina II regula la permeabilidad de la pared vascular y que afecta la esteroidogénesis ovárica en asociación con la actividad de la renina ovárica. Se ha sugerido que, en presencia de altos niveles de estrógenos, el ovario segregaría una sustancia similar a la angiotensina II que llevaría a la vasodilatación y al aumento de la permeabilidad vascular.

Las citoquinas podrían actuar como mediadores de la hCG, pues se sabe que si se evita la administración de ésta en pacientes de riesgo, el síndrome no se desarrolla. Dentro del grupo de las citoquinas, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es el que por el momento se ha mostrado como mediador integral más convincente del SHO. Otras citoquinas, como la interleuquina (IL) 1, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral también han sido implicadas, al presentar un aumento fisiopatológico en líquido folicular, líquido ascítico e incluso suero en las pacientes con SHO. De este modo, las citoquinas parecen participar en el SHO y potencialmente pueden servir como armas predictivas del mismo. El VEGF es una glicoproteína vasoactiva que estimula la proliferación de células endoteliales y la angiogénesis. Es también un potente estimulador de la permeabilidad vascular (1 000 veces más que la histamina) y de la inflamación. La evidencia de que el VEGF es de hecho un mediador de origen ovárico ha venido del hallazgo de la expresión de su ARN mensajero (ARNm) en las células luteinizadas de la granulosa *in vitro*. La capacidad del VEGF de generar incremento de la permeabilidad celular endotelial es mediada en parte por el óxido nítrico y la inhibición de éste ha mostrado revertirla. En términos de mecanismo celular, la incubación de células endoteliales con



VEGF induce cambios en sus fibras de actina, lo cual podría comprometer el mantenimiento de las uniones celulares firmes.

El papel potencial de la IL-6 en la ovulación podría ser el aumento de la permeabilidad vascular. La IL-6 es un excelente factor angiogénico y su ARNm se expresa en el ovario durante la neovascularización. Se ha hallado concentraciones elevadas de IL-6 en suero y ascitis en mujeres con SHO, sugiriendo su papel como marcador del SHO. La interleuquina-8 es una citoquina con actividad quimiotáctica neutrófila y un factor angiogénico importante. Recientemente, se ha observado que las concentraciones de IL-8 en líquido peritoneal en pacientes con SHO son significativamente superiores que en los controles. Su valor potencial en la predicción del SHO no ha sido estudiado del todo.

En general, se ha encontrado que la IL-1 β , IL-6, factor de necrosis tumoral α ^(6,7), factores de crecimiento como el VEGF aludido⁽⁸⁾ y moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y selectina E⁽⁹⁾ están muy elevados en el SHO. La IL-18 inicialmente descrita como un factor inductor de interferón gama (IFN γ), es una nueva citoquina proinflamatoria recientemente descubierta y que inicia la cascada de citoquinas inflamatorias adicionales⁽¹⁰⁾. La IL-18 estimula la activación del factor de transcripción NF-K β e induce la cascada de citoquinas proinflamatorias, tales como TNF- α , IL-1 β , IL-6 receptor IL-2; promueve la producción de óxido nítrico (NO). La IL-18 y su receptor tienen un rol en el proceso de foliculogénesis y ovulación, así como en la fisiopatología de la hiperpermeabilidad vascular en varias enfermedades inflamatorias. Se ha encontrado niveles significativamente elevados de IL-18 en sangre y líquidos peritoneal y pleural en pacientes con SHO severo. La IL-18 disminuye significativamente en la transición a la fase diurética y resolución, encontrándose una correlación significativa entre IL-18 en sangre y las características de hiperpermeabilidad (leucocitosis, hematocrito), E₂ sérico y niveles de IL-6. Como tal, el IL-18 puede ser marcador del SHO, teniendo correlación con los parámetros de hiperpermeabilidad capilar⁽¹¹⁾.

Por otro lado, el óxido nítrico contribuye a la vasodilatación, neurotransmisión y actividad citotóxica; se le ha encontrado disminuido en pacientes con SHO⁽⁶⁾.

CLASIFICACIÓN

Se clasifica el SHO en tres grados, de acuerdo a si la hiperestimulación es leve, moderada o severa.

- Grado I: Hiperestimulación leve. Existe aumento del tamaño de los ovarios, con presencia de quistes foliculares que miden hasta 5 cm. El estradiol alcanza valores mayores a 1 500 pg/mL y la progesterona más de 30 ng/mL en el inicio de la fase lútea.
- Grado II: Hiperestimulación moderada. El tamaño de los ovarios alcanza 6 a 12 cm. La paciente presenta náuseas, vómitos, diarreas. Hay aumento súbito de peso de más de 3 kg. Por ecografía se puede observar ascitis.
- Grado III: Hiperestimulación severa. Hay evidencia clínica de ascitis y/o hidrotórax, aumento del hematocrito entre 30% y 45%, leucocitosis mayor de 15 000/mL, oliguria, aumento de la creatinina, disminución del aclaramiento de la creatinina hasta 50 mL/min, disfunción hepática, anasarca.

Nos encontramos ante situaciones críticas, cuando existe ascitis a tensión, derrame pericárdico, hematocrito mayor de 55%, leucocitosis mayor de 25 000/mL, oliguria con falla renal, creatinina mayor de 1,6 mg/dL, aclaramiento de creatinina menor de 50 mL/min, tromboembolismo, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

La clasificación de Golan, 1989⁽¹²⁾, incluye el SHO leve con dos grados, el moderado con un grado y el severo con 2 grados, lo que se muestra en la Tabla 1.

En el estadio crítico, se encuentra tromboembolia, síndrome de dificultad respiratoria, insuficiencia renal con oliguria, leucocitosis mayor a 25 000/mL, ascitis masiva y a tensión, derrame pericárdico, creatinina sérica mayor de 1,6 mg/dL, hematocrito mayor a 55%.

Algunos estudios sobre SHO han dividido el síndrome en dos entidades clínicas separadas^(13,14). En un análisis de 10 casos de SHO que ocurrió en pacientes sometidas a FIV, Lyons y col. sugirieron que el SHO "temprano" (n = 6) -presente entre 3 y 7 días después de la administración de hCG- y el SHO "tardío" (n = 4) -que ocurre 12 a 17 días después de la administración de hCG-, resultan de dos mecanismos distintos. Ellos encontraron que el SHO temprano se asociaba con mayor número de ovocitos



Tabla. Clasificación de Golan del síndrome de hiperestimulación ovárica (1989)

| | |
|----------------|---|
| • SHO leve | |
| – Grado 1 | Distensión abdominal y molestia |
| – Grado 2 | Similar al grado 1 más náuseas y/o vómitos y/o diarrea. Ovarios engrosados de 5 a 12 cm. |
| • SHO moderado | |
| – Grado 3 | Similar al SHO leve, pero evidencia ultrasónica de ascitis. |
| • SHO grave | |
| – Grado 4 | Similar a SHO moderado y evidencia clínica de ascitis y/o hidrotórax o dificultad para respirar. |
| – Grado 5 | Todo lo anterior más cambio en la volemia, hemoconcentración y aumento de viscosidad sanguínea, anomalías de coagulación y disminución en la perfusión y función renal. |

recuperados y mayores concentraciones de E2 en sangre el día de la recuperación. Por otro lado, el SHO tardío parecía asociarse con implantaciones múltiples. Propusieron que el SHO temprano es una respuesta a la administración exógena de hCG antes de la recuperación de ovocitos, mientras que el SHO tardío es inducido por hCG endógena producida luego de la implantación del embrión. Esta distinción implicaba que el SHO tardío sólo podía ocurrir si había implantación.

Mathur y col recientemente compararon el SHO temprano, definido como que ocurre dentro de los 9 días de la recuperación de ovocitos, con el SHO tardío (que se presentaba 10 ó más días después de la recuperación) en un estudio que examinó 78 casos de SHO que ocurrieron en 2 362 ciclos de reproducción asistida. Los resultados de este estudio confirmaron que las formas temprana y tardía de SHO diferían en las características de las pacientes, respuesta ovárica y resultado del embarazo. Todos los 30 ciclos en el que ocurrió SHO tardío resultaron en embarazos clínicos, mientras que la tasa de embarazo en pacientes que experimentaron SHO temprano fue similar a aquellos ciclos sin SHO.

Richter y col⁽¹⁵⁾ examinaron 5 306 ciclos FIV con recuperación de ovocitos y TE. Se identificó las ocurrencias de SHO severo que requirieron tratamiento consistente en paracentesis terapéutica ambulatoria con aspiración de líquido *del cul de sac* vía ecografía transvaginal. Ciento ocho pacientes (2%) presentaron signos y síntomas de SHO severo que requirieron paracentesis terapéutica. El día de la primera presentación varió entre 2 y 26 días después de la recuperación ovocitaria; 89 (82%) de estas pacientes presentaron embarazo clínico. El análisis de regresión logística indicó una relación posi-

va significativa entre el día de presentación del SHO severo luego de la recolección de ovocitos y la posibilidad de identificar luego un embarazo clínico. Como en los reportes previos, todas las pacientes que presentaron inicialmente el SHO el día 10 ó luego de la recuperación de ovocitos (n = 60), posteriormente demostraron embarazo clínico. Cincuenta y ocho (87,9%) de estas 66 pacientes presentaron SHO antes del día 18 posrecuperación de ovocitos (el día cuando típicamente se obtiene la primera determinación de hCG sérica). Sin embargo, el SHO sin embarazo se presentó tan tarde como 9 días después de la recuperación de ovocitos. De las 42 pacientes que presentaron SHO severo antes de 10 días de la recuperación de ovocitos, a 23 (54,8%) luego se les diagnosticó embarazo clínico. El análisis de regresión logístico no encontró relación entre el día de presentación de SHO y la tasa de embarazo en las pacientes que lo presentaron dentro de los 9 días de la recuperación de ovocitos ($p > 0,7$). Estos resultados fueron consistentes con reportes previos de tasas de embarazo en pacientes que presentan SHO tardía^(13,14). En todos los casos reportados, las pacientes que presentaron SHO el día 10 ó después de la recuperación de ovocitos, se encontró posteriormente que tenían embarazo clínico, lo que respalda la idea de que el SHO tardío es resultado de la producción de hCG endógena por los embriones que se están implantando. La falta de relación entre el día de la presentación y la tasa de embarazos en las pacientes que lo presentan dentro de los 9 días de la recuperación de ovocitos es consistente con que en estos casos la producción de hCG endógena no contribuye al SHO o lo hace limitadamente antes del día 10 de recuperación ovocitaria y enfatiza la contribución de la hCG exógena. Los casos de SHO tardío



ocasionados por la hCG endógena pueden ser responsables de la mayor tasa de embarazos clínicos en pacientes FIV que sufren SHO comparadas con aquellas que no experimentan SHO. Es decir, en las pacientes que presentan SHO severo el día 10 de la recuperación de ovocitos o después, se puede diagnosticar embarazo clínico con mucha confiabilidad. Esta información tiene implicaciones clínicas, especialmente cuando este diagnóstico puede ahora preceder la primera determinación de hCG sérico y así influir en las decisiones clínicas con relación al empleo de anestésicos, analgésicos y antibióticos; al soporte con P del embarazo temprano; al inicio o continuación de otras terapias o medicación; y a la implementación y evaluación más tempranas de la determinación de hCG⁽¹⁵⁾.

Se ha comunicado altas tasas de abortos asociadas al SHO severo⁽¹⁶⁾. Sin embargo, la tasa de abortos en una casuística de pacientes con SHO severo fue mucho menor al 17%, lo que es típico de los embarazos FIV en general. Los abortos fueron más en los SHO tempranos que en los tardíos (26% vs 14%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los embarazos múltiples son más comunes en el SHO tardío (61% vs 39%). Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,07$), es consistente con reportes previos de altas tasas de embarazos múltiples en pacientes con SHO tardío^(13,14).

FACTORES DE RIESGO

Son factores de riesgo para desarrollar el SHO el ser mujer joven, fenotipo delgada, con índice de masa corporal bajo, síndrome de ovarios poliquísticos, niveles de estradiol mayores de 4 000 pg/mL y en quien se ha utilizado hCG. Se considera factores desencadenantes (los cuales deben ser evitados) a los protocolos de estimulación ovárica, el nivel de estradiol, el número de folículos y el tamaño de los mismos y la gestación.

SINTOMATOLOGÍA

En cuanto a los síntomas clínicos de un SHO en evolución, los más tempranos ya pueden ser aparentes a las 48 horas de la administración de la hCG. Los síntomas de náuseas, mareo, vómito y dolor abdominal usualmente se desarrollan de forma rápida en unos pocos días tras la aspiración foli-

cular, pudiendo ser más severos entre los 7 y 10 días tras la hCG. En cambio, el desarrollo de síntomas clínicos relacionados con la ascitis (incomodidad abdominal debido a distensión) suele ser raro antes del día 7 tras la administración de la hCG. Los síntomas mejoran posteriormente de forma lenta con una rápida diuresis dentro de las 48 horas desde el inicio de la menstruación si no se produce embarazo. La mejoría inicial lenta también suele verse en las mujeres que gestan; sin embargo, coincidente con el aumento de hCG endógena, la ascitis continúa desarrollándose y el cuadro empeora

COMPLICACIONES

Las complicaciones obstétricas del SHO son el embarazo ectópico y el aborto. Las complicaciones ginecológicas son la persistencia de quistes en el ovario, con posibilidad de su rotura, torsión y hemorragia intraperitoneal. Además, la ascitis a tensión, el derrame pericárdico y/o pleural, fenómenos tromboembólicos, insuficiencia renal aguda, alteraciones pulmonares –derrame pleural, hidrotórax agudo, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)–, alteración de la función hepática.

Se ha descrito el cuadro de delirio, alteración de la conciencia e hipoactividad psicomotora asociadas al SHO, que mejoró luego de tres paracentesis⁽¹⁷⁾.

También se ha descrito la proliferación localizada de células mesoteliales ectópicas en los nódulos linfáticos cervicales y alrededor de ellos, a las 9 semanas de gestación en una paciente que había sufrido SHO severo 10 días después de la TE⁽¹⁸⁾.

En otro caso, el SHO se presentó con ascitis y efusión pleural derecha luego de FIV, habiéndose extraído 4,2 L de líquido pleural en 3 toracocentesis⁽¹⁹⁾.

TRATAMIENTO

El tratamiento va a variar de acuerdo al grado de hiperestimulación presente.

- Si el examen clínico riguroso determina que se trata de un SHO leve, las medidas serán sintomáticas, mediante hidratación con bebidas isotónicas y analgesia. La paciente deberá ser tranquilizada sobre sus síntomas y se le instruirá para evitar el esfuerzo físico y los ejercicios violentos, así como reconocer los síntomas de enfermedad progresiva.



- En el SHO moderado, la observación puede ser ambulatoria, con monitoreo ecográfico, control del hematocrito, proteinemia, función renal (urea, creatinina), función hepática (transaminasas), electrolitos y perfil de coagulación. Se debe indicar a la paciente el evitar las relaciones sexuales y el tacto vaginal, porque se puede producir la rotura de los quistes, con hemorragia intraabdominal consiguiente. Es necesario vigilar la ganancia de peso y la diuresis. Se puede emplear analgésicos y antieméticos. Se mantendrá una buena hidratación y reposo. Observar si hay la presencia de un embarazo.
- En el SHO grave, el manejo es hospitalario. Se solicitará radiografía de tórax buscando derrame pleural, ecografía abdominal para ver el tamaño de los ovarios y la presencia de ascitis, albúmina sérica, proteínas totales, urea, creatinina, hemograma completo, hematocrito, electrolitos, perfil de coagulación, enzimas hepáticas. Es necesario vigilar el estado hemodinámico, el peso y la diuresis diariamente, la medición de la circunferencia abdominal.

Además de una evaluación clínica y analítica diaria, se habrá de establecer un plan triple en la paciente hospitalizada, que consistirá en el manejo de fluidos, la prevención de la trombosis y el tratamiento de la ascitis.

Manejo de fluidos

La reposición del volumen sanguíneo es con soluciones cristaloides. El tratamiento inicial es con 1 litro de suero salino (NaCl) intravenoso a pasar en una hora. La hemoconcentración sanguínea es la medida aislada más importante, tanto de la severidad del síndrome como de la respuesta individual al tratamiento. Si la paciente presenta excreción urinaria en respuesta al bolo de fluido inicial (preferiblemente 50 mL en la hora tras dicho bolo), se inicia el protocolo de mantenimiento de fluidos (ej. a un ritmo de infusión de cristaloides de 100 a 150 mL/hora), con evaluación de la excreción urinaria cada 4 horas y del hematocrito a las 4 horas del inicio de la hidratación. El volumen diario de soluciones cristaloides oscilará entre 1,5 y 3 litros.

Si la respuesta de excreción urinaria al bolo inicial de 1 litro de fluido es inadecuada o la hemocon-

centración no se corrige, se inicia un régimen hiperosmolar EV de bajo volumen con expansores del plasma.

Para la restauración de la presión oncótica, se emplea los expansores del plasma. La albúmina humana es el expansor de volumen de elección; no es tóxica y está libre de contaminación viral. La dosis es de 50 a 100 g cada 2 a 12 horas. El objetivo es llevar el hematocrito a 36 ó 38% y una diuresis normal. Una vez alcanzado el hematocrito de 38%, si la diuresis no ha sido inducida todavía y la tensión arterial se mantiene, puede administrarse furosemida en bolo (20 mg EV) o en perfusión continua (40 a 60 mg/h), para evaluar la respuesta renal; además, el hematocrito alcanza rápidamente valores normales. Otros expansores del plasma son el dextrano, plasma fresco congelado, soluciones coloides y el manitol.

Trombopprofilaxis

Las complicaciones de la coagulación serán manejadas con anticoagulantes, como aspirina o heparina, de acuerdo a la severidad del problema tromboembólico o como terapia preventiva. Se empleará la heparina subcutánea de peso molecular alto o bajo inmediatamente tras el ingreso hospitalario. Se colocará vendas de compresión alta en los muslos, por la inactividad durante el ingreso. Incentivar la deambulacion precoz y evitar posiciones sedentarias prolongadas. Si aparece un evento agudo, se habrá de proceder a un diagnóstico rápido con instauración de terapia anticoagulante y cuidado apropiado.

Manejo de la ascitis

La ascitis asintomática no debe ser tratada. La aspiración de líquido ascítico por paracentesis o vía transvaginal guiada por ecografía se indica en casos de disnea, ascitis a tensión, oliguria, aumento de la creatinina o falla en el aclaramiento de la creatinina, hemoconcentración que no responde al tratamiento médico.

Se contraindica la paracentesis cuando no se tiene un control ecográfico, en pacientes hemodinámicamente inestables y cuando se sospecha hemoperitoneo.

Serán motivos de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos:



- El fallo renal que no responda a los esquemas de tratamiento expuestos.
- El fenómeno tromboembólico que precise tratamiento anticoagulante.
- El compromiso pulmonar que resulte en hipoxia persistente o índices de gases arteriales anormales a pesar de la paracentesis. El síndrome de dificultad respiratoria aguda se asocia a un 50% de mortalidad.

Son tratamientos alternativos del SHO los inhibidores de prostaglandinas –como la indometacina–, antihistamínicos, glicocorticoides, inhibidores de la ECA y los antagonistas de la angiotensina.

En el futuro, se vislumbra emplear agentes antiangiogénesis, como los antagonistas del VEGF o los inhibidores de su síntesis.

Evolución

El SHO suele autolimitarse. La regresión se produce espontáneamente en 10 a 14 días, 6 semanas como máximo. Es más pronto cuanto más precoz y apropiadamente se proveen los cuidados de soporte para evitar el deterioro de la condición de la paciente. Con la luteólisis y la menstruación, el síndrome desaparece con rapidez. Su regresión depende de que se asocie o no con la gestación. En los casos donde la paciente no se embaraza, generalmente el problema se resuelve en 10 días, pero si ocurre embarazo entonces su duración puede extenderse entre 4 y 6 semanas.

Prevención

Si queremos evitar este síndrome –que puede ser letal– antes de la aplicación de la hCG se debe identificar los factores de riesgo, adecuar la dosis de hCG, pensar en electromicrocauterización ovárica en el síndrome de ovarios poliquísticos, uso de diferentes esquemas de estimulación, *coasting*, punción y aspiración folicular y aún cancelación del ciclo.

La micropunción ovárica antes de utilizar tecnología de reproducción asistida puede ser considerada una opción terapéutica en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOPQ), quienes previamente han sufrido de SHO severo⁽²⁰⁾. Esta micropunción también puede ser elegida en casos de pacientes con SOPQ resistentes a la inducción de la ovulación con clomifeno, evitando o reduciendo

así el riesgo de SHO y el embarazo múltiple, con el mismo éxito en la tasa de embarazos⁽²¹⁾.

Después de la aplicación de la hCG, se puede infundir albúmina, sin hacer soporte de la fase lútea con hCG, y se sugiere la criopreservación de embriones, antes que transferirlos en este ciclo. Sin embargo, la revisión Cochrane ha mostrado que existe evidencia insuficiente que apoye la criopreservación sistemática y también evidencia insuficiente de los méritos relativos de la albúmina endovenosa versus criopreservación⁽²²⁾.

La tasa de aborto, edad gestacional y peso al nacer, así como las complicaciones obstétricas en embarazos concebidos por maduración de ovocitos *in vitro* (IVM) y ET en mujeres con SOPQ fueron comparables con aquellas de otras mujeres con SOPQ tratadas con FIV-TE convencional, y se evita el riesgo de SHO⁽²³⁾.

La administración de N-acetil-cisteína (NAC), un mucolítico con propiedades de sensibilización a la insulina, como terapia adyuvante en pacientes con SOPQ resistentes al citrato de clomifeno, aumenta las tasas de ovulación y embarazo, sin la aparición de SHO⁽²⁴⁾.

Con relación al embarazo, se ha buscado determinar las complicaciones obstétricas en gestantes luego de SHO que continúan más allá del primer trimestre. Comparadas con pacientes que gestaron con FIV, se encontró como complicaciones serias la diabetes mellitus gestacional (DMG) y la preeclampsia, pero sin diferencias significativas entre los dos grupos⁽²⁵⁾.

COMENTARIO AL CASO CLÍNICO

El caso clínico presentado nos recuerda que debemos tener presente al SHO como complicación de toda hiperestimulación ovárica. En el caso, hemos encontrado aspectos que pudieron ser prevenidos: a) Se procedió a administrar gonadotropinas coriónicas, a pesar de encontrarse múltiples folículos maduros en ambos ovarios y niveles elevados de estradiol; b) se procedió a realizar la transferencia embrionaria, aunque ya se conocía de una hiperestimulación ovárica inapropiada y no se sopesó los riesgos de este caso; c) a los 5 días de la transferencia, el médico tratante no hizo el diagnóstico, a pesar de existir distensión abdominal, sensación de



opresión precordial, agitación, hiporexia y disminución del volumen urinario; se puede señalar que el cuadro correspondió a un SHO temprano; d) A los 9 días de la TE, los síntomas se intensificaron y la diuresis no fue mayor a 600 mL, por lo que la paciente acudió a una clínica particular; allí tampoco sospecharon el cuadro de SHO y la paciente fue manejada inicialmente como problema suboclusivo intestinal; e) Recién a los 14 días de la TE, se hizo el diagnóstico de SHO, indicándose paracentesis, heparina e hidratación, con lo que hubo mejoría. Una semana después, la paciente volvió a presentar sintomatología del SHO, por lo que acudió al HNERM, en donde la evaluación clínica y analítica permanente demostró el empeoramiento de la paciente; a pesar del manejo oportuno de fluidos, la prevención de la trombosis y el tratamiento de la ascitis con dos nuevas paracentesis. La paciente requirió cuidados intensivos por síndrome de insuficiencia respiratoria, shock séptico, trastorno de la coagulación. Y el cuadro recién mejoró, y rápidamente, después de que ocurriera el aborto del embarazo gemelar incipiente. Ello plantea la posibilidad de que la hCG placentaria habría permitido que el cuadro de SHO subsistiera.

Hemos querido con esta revisión, a propósito de un caso de SHO, recordar a los ginecoobstetras que la inducción de la ovulación y el manejo de los casos de fertilización asistida de alta complejidad debe ser realizada por especialistas con mucha experiencia en el campo. Y que, aún la actuación de ciertos especialistas en fertilización asistida de alta complejidad puede ser incompleta o excesiva y obviarse el diagnóstico y, más aún, no saber qué hacer cuando las complicaciones se presentan. Hubiéramos querido exponer una casuística amplia, pero felizmente sólo hemos tenido casos ocasionales de SHO por inducción de la ovulación, que se resolvieron rápidamente; y aún no contamos en la Red con técnicas de fertilización asistida que requieren de la hiperestimulación ovárica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roberts JE, Spandorfer S, Fasouliotis SJ, Lin K, Rosenwaks Z. Spontaneous ovarian hyperstimulation caused by a follicle-stimulating hormone-secreting pituitary adenoma. *Fertil Steril.* 2005 Jan;83(1):208-10.
2. Venn et al. *Fertil Steril.* 2001;12:2691-6.
3. Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. In vitro fertilization for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD003357
4. De Neubourg D, Mangelschots K, Van Royen E, Vercruyssen M, Gerris J. Singleton pregnancies are as affected by ovarian hyperstimulation syndrome as twin pregnancies. *Fertil Steril.* 2004 Dec;82(6):1691-3.
5. Pabuccu R, Akar ME. Luteal phase support in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005 Jun;17(3):277-81.
6. Revel A, Barak V, Lavy Y, Anteby E, Abramov Y, Schenker JG, et al. Characterization of intraperitoneal cytokines and nitrites in women with severe OHSS. *Fertil Steril.* 1966;66:66-71.
7. Abramov Y, Schenker JG, Levin A, Friedler S, Nisman B, Barak V. Plasma inflammatory cytokines correlate to the ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod.* 1966;11:1381-6.
8. Neulen J, Yan Z, Raczek S, Weindel K, Keck C, Weich HA, et al. Human chorionic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1967-71.
9. Abramov Y, Schenker JG, Levin A, Kafka I, Jaffe H, Barak V. The role of plasma adhesive molecules (ELAM + ICAM) and biological aspects of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Fertil Steril.* 2001;76:51-7.
10. Level-Binay B, Berger A, Zinzindohoue F, Cugnenc PH, Thioung N, Fridman WH, et al. Interleukin-18: biological properties and clinical implications (review). *Eur Cytokine Netw* 2000;11:15-25.
11. Barak V, Elchalal U, Edelstein M, Kalickman I, Lewin A, Abramov Y. Interleukin-18 levels correlate with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2004;82(2):415-20.
12. Golan A, Langer R, Bukovsky I, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Survey* 1989;44(6):430-40.
13. Lyons CA, Wheeler CA, Frishman GN, Hackett RJ, Seifer DR, Haning RV Jr. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two different entities with different risk factors. *Hum Reprod.* 1994;9:792-9.
14. Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2000;73:901-7.
15. Richter KS, Van Nest RL, Stillman RJ. Late presentation with severe ovaries hyperstimulation syndrome is diagnostic of clinical in vitro fertilization pregnancy. *Fertil Steril.* 2004;82(2):478-9.
16. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Obstetric outcome of in vitro fertilized pregnancies complicated by severe hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril.* 1998;70:1070-6.
17. Mercan S, Mercan R, Karamustafalioglu O. Case report: delirium associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2005 Feb;10(2):178-81.
18. van der Weiden RM, Meijers CJ, Hegt VN. Ectopic mesothelial cell proliferation in cervical lymph nodes after severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2005 Mar;83(3):739-41.
19. Markus A, Weber N, Morresi-Hauf A, Haussinger K. [The ovarian hyperstimulation syndrome — a rare differential diagnosis of a unilateral pleural effusion] [Article in German]. *Pneumologie.* 2005 Jan;59(1):22-4.
20. Erel CT, Senturk LM. Is laparoscopy necessary before assisted reproductive technology? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005 Jun;17(3):243-8.
21. Api M, Gorgen H, Cetin A. Laparoscopic ovarian drilling in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;119:76-81.
22. D'Angelo A, Amso N. Congelación de embriones para la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2005. Oxford, Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
23. Cha KY, Chung HM, Lee DR, Kwon H, Chung MK, Park LS, Choi DH, Yoon TK. Obstetric outcome of patients with polycystic ovary syndrome treated by in vitro maturation and in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2005 May;83(5):1461-5.
24. Rizk AY, Bedaiwy MA, Al-Inany HG. N-acetyl-cysteine is a novel adjuvant to clomiphene citrate in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005 Feb;83(2):367-70.
25. Wisner A, Levron J, Kreizer D, Achiron R, Shrim A, Schiff E, Dor J, Shulman A. Outcome of pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a follow-up beyond the second trimester. (*Hum Reprod.* 2005 Apr;20(4):910-4. Epub 2004 Dec 23.