

Fisiopatología y prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica - Primera Parte

Daniela Colaci

Curso Superior BIANUAL Teórico-Práctico de Reproducción Humana
Reproducción 2010;25:63-75

Introducción

El Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO) es una complicación que ocurre generalmente como consecuencia de la estimulación de la ovulación en los tratamientos de fertilización asistida. La ovulación suprafisiológica es parte de la mayoría de los tratamientos de infertilidad y es la forma de generar un mayor número de ovocitos con el fin de aumentar las probabilidades de obtener un mayor número de embriones posibles de ser transferidos. Varios autores consideran al SHEO como una condición iatrogénica que aparece en la fase lútea o durante el primer trimestre de la gestación.¹⁻³

El SHEO se puede definir como consecuencia de un escape a la estimulación ovárica controlada llevada a cabo con fines terapéuticos en una pareja infértil. El creciente número de ciclos de fertilización asistida de alta complejidad que se registra en todo el mundo se acompaña de un incremento del número de los casos de SHEO reportados en la literatura.

Las formas más comunes ocurren pocos días después de la administración de hCG y de la captación de ovocitos y, en general, son de leve o moderada severidad clínica. Las formas más severas son menos frecuentes, pero potencialmente fatales. Es por ello que una complicación potencialmente letal producto del tratamiento de una condición que no es vital, como la infertilidad, reviste un problema de mucha importancia para los especialistas en reproducción.

La intensidad de la hiperestimulación ovárica depende del grado de respuesta ovárica a la medicación administrada. El SHEO se presenta cuando

los folículos en desarrollo ya maduraron y se luteinizaron, lo cual ocurre como respuesta al estímulo con hCG o LH. Este proceso de maduración y luteinización estimula la secreción ovárica de sustancias vasoactivas que causan aumento de la permeabilidad capilar desencadenando el síndrome. Se postula que los posibles mediadores del aumento de la permeabilidad vascular podrían ser el factor de crecimiento endotelial, mediadores del sistema renina-angiotensina y diferentes citoquinas.⁴⁻⁶

Aunque el SHEO generalmente ocurre en pacientes tratadas con gonadotrofinas, se han reportado casos de aparición del síndrome en forma espontánea durante el embarazo, generalmente embarazos múltiples o molares donde la producción endógena de hCG es superior a la esperada normalmente o en pacientes que tienen mutaciones genéticas que las predisponen a desarrollar SHEO.⁷⁻¹¹

La principal estrategia para evitar el SHEO es detectar los factores de riesgo que hagan a la paciente más vulnerable al desarrollo del síndrome y realizar todas las medidas preventivas posibles antes o durante la inducción de la ovulación. Conocer las formas de presentación clínica, y especialmente, pensar en él frente a una paciente que responde en forma exagerada a la estimulación ovárica controlada son dos medidas importantes para evitar el síndrome.

El propósito de esta monografía es realizar una actualización bibliográfica sobre la fisiopatología y la prevención del SHEO. Se desarrollarán también brevemente la epidemiología, los factores de riesgo, las características clínicas y el manejo del SHEO, ya que forman parte del contexto nece-

sario para desarrollar la etiología, patología y prevención de este síndrome.

Incidencia

La incidencia del SHEO no se conoce con exactitud, ya que los valores publicados difieren en los distintos estudios. Esto se debe principalmente a que la clasificación empleada para definir el SHEO y sus grados de severidad varía en los estudios publicados.

Antes de la aparición de las técnicas de Fertilización *In Vitro* (FIV), la incidencia reportada de SHEO con el uso de gonadotrofinas era del 8,4% al 23% para las formas leves, de 0,005% al 7% para las formas moderadas y del 0,008 al 10% para las formas severas. Con el uso de citrato de clomifeno, el mismo grupo de autores reportó una incidencia del 13,5% para las formas leves de SHEO en 8.029 ciclos, mientras que los casos moderados y severos sólo se presentaron en forma esporádica.¹

Cuando se consideran los ciclos de FIV, la incidencia reportada es del 20% al 33% para las formas leves, del 3% al 6% para las formas moderadas y del 0,1% a 2% para las formas severas.¹

Uno de los estudios más grandes realizados en Israel en el año 1999 demostró un aumento de la incidencia de los casos severos de SHEO debido a los procedimientos de FIV; así, en el año 1987 se registró una incidencia estimada del 0,06% y a finales de la década del noventa se estimó en 0,24%.¹²

No existen estudios epidemiológicos recientes que confirmen la incidencia actual del SHEO. Debido al notable incremento en el número de ciclos de técnicas de reproducción asistida (ART) en el mundo, se estima que la incidencia está en aumento. En el año 2007 se publicó el reporte completo de los procedimientos realizados en el año 2001 en Estados Unidos. El reporte estimó 108.130 ciclos iniciados de reproducción asistida.¹³ El mismo año, la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana (ESHRE) publicó los resultados estadísticos del año 2002 y reportó que en Europa se realizaron 324.238 ciclos durante ese año.¹⁴

Aun que la incidencia de las formas severas del

SHEO es aproximadamente del 1% y estos datos epidemiológicos son antiguos y difícilmente extrapolables a la actualidad, son útiles para reconocer el lento pero sostenido aumento de las formas de presentación severas del SHEO.

Factores de riesgo

No existe un único factor que aumente el riesgo de desarrollar SHEO, usualmente es la combinación de factores presentes en una misma mujer lo que predispone a la aparición del cuadro (Tabla 1).¹⁵ No se conoce con certeza por qué estos factores predisponen a la aparición del SHEO; sin embargo, existen diferentes hipótesis que se aproximan a tratar de identificar una relación entre estas condiciones y el desarrollo del síndrome.

La edad joven es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar el SHEO. En un estudio realizado por Navot y col en el año 1988 se concluyó que la edad media de 54 pacientes que presentaron SHEO fue de $27,8 \pm 3,6$ años, mientras que la edad media en las 54 pacientes que se usaron como control y que por lo tanto no tuvieron SHEO, fue de $31,5 \pm 5,7$ años.¹⁶ En otro estudio realizado por Lyons y col en el año 1994 se encontraron resultados parecidos, reportando una edad media de $29,7 \pm 1,8$ años en las pacientes que presentaron el síndrome vs $33,9 \pm 0,15$ años en los controles.¹⁷ Delvigne y col en un estudio realizado en Bélgica en el año 1993 que incluyó un gran número de pacientes, reportó una edad media de $30,2 \pm 3,5$ años en las 128 para las mujeres que enfermaron $32,0 \pm 4,5$ años en los 256 controles.¹⁸ Los estudios mencionados mostraron diferencias estadísticamente significativas en las medias de las edades. Una posible explicación para la mayor vulnerabilidad que tienen las mujeres más jóvenes a desarrollar un SHEO es que tienen una mejor reserva ovárica y mayor densidad de receptores de gonadotrofinas, lo que se traduce en una mayor respuesta frente a la estimulación ovárica exógena.

El Índice de Masa Corporal (IMC) también fue postulado como factor de riesgo; sin embargo, a diferencia de la edad, en este caso los estudios no son concluyentes acerca del impacto del peso corporal como factor de riesgo para desarrollar SHEO. El grupo de Navot en el estudio mencionado con anterioridad sobre 54 pacientes afecta-

Tabla 1. Factores de riesgo.¹⁵

ALTO RIESGO	BAJO RIESGO
Edad joven (<35 años)	Edad > 36 años
Síndrome de ovario poliquístico	Hipogonadotróficas
Dosaje de estradiol sérico alto o en rápido ascenso	Estradiol sérico bajo
Alto número de folículos	Pocos folículos
Ovarios con alto recuento de folículos antrales	Ovario quiescente
Embarazo	Ciclos que no lograron embarazo
Suplementación de fase lútea con hCG	Suplementación con progesterona
Protocolos de agonistas de GnRH	Protocolos con citrato de clomifeno y/o hMG
Delgadas ¿?	Obesas o con sobrepeso ¿?

Referencias: hMG: gonadotropina menopáusica humana.

Datos tomados de: Navot D. Severe ovarian hyperstimulation syndrome. En Gardner DK, eds. Textbook of assisted reproductive techniques: laboratory and clinical perspectives. 1st edition. London; 2001.

das y 54 controles, describió una asociación positiva entre el bajo peso y el riesgo de desarrollar el síndrome.¹⁶ Por otra parte, los estudios realizados por Lewis en el año 1990,¹⁹ Delvigne en el año 1993¹⁸ y Enskog en el año 1999,²⁰ no encontraron ninguna asociación positiva entre el IMC o el bajo peso y el riesgo de desarrollar SHEO. La evidencia publicada hasta la fecha no alcanza para concluir que el IMC sea un factor de riesgo, sin embargo, los estudios son antiguos y en algunos casos son ensayos con pobre diseño estadístico; con lo cual, en muchas revisiones publicadas actualmente el bajo peso sigue siendo considerado como un factor de riesgo.

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico son las más vulnerables para desarrollar SHEO, esto se debe probablemente a la mayor cohorte folicular pasible de ser reclutada durante la estimulación ovárica.^{6, 15, 21}

El riesgo también aumenta con el mayor número de folículos desarrollados durante la estimulación ovárica y con el mayor número de ovocitos capturados en los procedimientos de fertilización asistida de alta complejidad. Se ha reportado que el dosaje de estradiol sérico elevado (por ejemplo > 6.000 pg/ml) y un alto número de ovocitos recuperados durante la captación (por ejemplo, más de 30 ovocitos) dan un 80% de posibilidades de desarrollar SHEO.⁵

Respecto al aumento del riesgo según la medi-

cación empleada para provocar la estimulación ovárica, se observó que el citrato de clomifeno se asocia raramente al SHEO, mientras que las gonadotropinas, en todas sus formas, son las que frecuentemente se asocian a la aparición de este síndrome.

El empleo de agonistas de GnRH, a diferencia de los antagonistas, también aumenta la incidencia del SHEO. “Desde la aparición de los agonistas de GnRH en 1986 se ha notado un aumento en 6 veces de los casos severos de SHEO en ciclos de FIV, en comparación con ciclos estimulados con citrato de clomifeno o hMG. Más aún, el riesgo de SHEO que confieren los agonistas de GnRH es independiente de si la droga se emplea durante períodos cortos o largos.”²¹

Los antagonistas de GnRH demostraron menor incidencia de SHEO en algunos ensayos clínicos.²² En el año 2006 Cochrane publicó una revisión sistemática que incluye 27 ensayos clínicos randomizados que comparan protocolos de antagonistas de GnRH versus protocolos de agonistas de GnRH. La revisión concluye que la incidencia de SHEO severo fue significativamente menor en los protocolos de antagonistas ($P = 0;01$; OR = 0;60; 95% CI 0;40-0;88), y que en el grupo de agonistas fue necesario aplicar medidas preventivas del SHEO con mayor frecuencia ($P = 0;03$; OR = 0;43; 95% CI 0.20-0.92).²³ Una ventaja que parecen tener los protocolos de antagonistas

es que permiten gatillar la maduración folicular con agonistas de GnRH en lugar de hCG, con lo cual se disminuiría el riesgo de desarrollo de SHEO, ya que el empleo de hCG tiene un rol protagónico en la aparición del síndrome.

La administración de dosis altas o repetidas de hCG para estimular la maduración folicular o para soporte de la fase lútea aumenta el riesgo de desarrollar SHEO. Esta última indicación de la hCG se considera prácticamente en desuso ya que el soporte de fase lútea se realiza en la actualidad administrando progesterona exógena.

El embarazo logrado es otro factor de riesgo para la aparición del SHEO y de que, una vez instaurado el síndrome, los síntomas sean más severos. Esto es producto de la persistencia del cuadro clínico debido al incremento sostenido de las concentraciones de hCG producidas por el trofoblasto en desarrollo.

La importancia de reconocer los factores de riesgo radica en tener una herramienta más para la prevención del síndrome; sin embargo, en un considerable número de pacientes que desarrolla SHEO, no se puede determinar ningún factor de riesgo predictor antes de comenzar la estimulación ovárica.

Fisiopatogenia

El evento más importante responsable de la

morbilidad asociada al SHEO es el aumento de la permeabilidad capilar que origina mayor pasaje de líquido del espacio intravascular a un tercer espacio durante la inducción de la ovulación (Figura 1).²⁴⁻²⁶

Los mediadores que más se han estudiado como probables causantes de la alteración en la permeabilidad son:

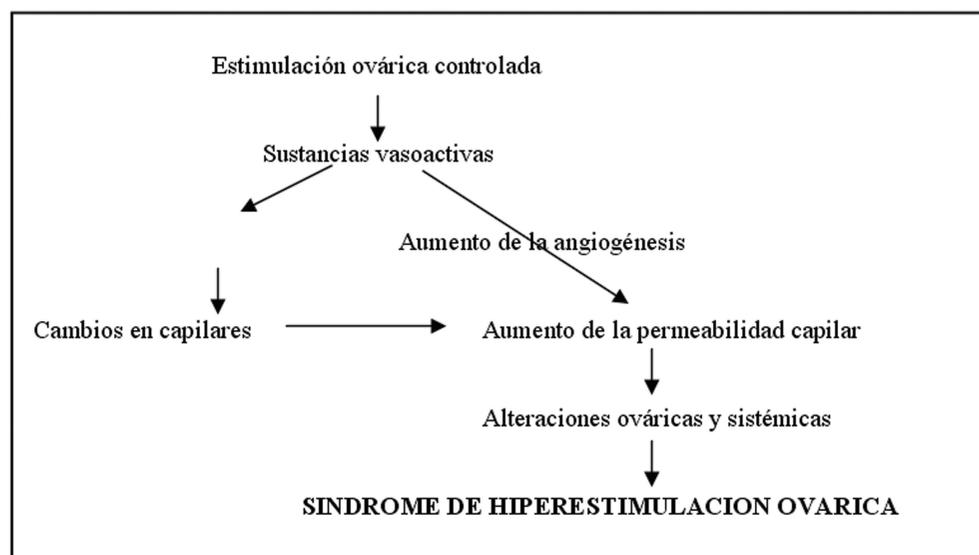
- El sistema renina-angiotensina.
- El factor de crecimiento del endotelio vascular.
- Las citoquinas.

Los estudios más recientes sobre la fisiopatogenia del SHEO se centran principalmente en la valoración de mutaciones en la secuencia de gen del receptor de FSH que harían a su portador más vulnerable a desarrollar este síndrome.

Sistema renina-angiotensina ovárico

Las células de la teca del ovario humano producen pro-renina y renina activa. Se demostró que las gonadotropinas humanas de mujeres menopáusicas (hMG) y la hCG inducen la actividad de la renina en el líquido folicular y estimulan la producción ovárica de pro-renina. Por otra parte, en el líquido folicular de mujeres sometidas a estimulación ovárica controlada (COH) se encuentra no sólo renina y pro-renina, sino que también se ha hallado la enzima convertidora de angiotensina, angotensinógeno y angiotensina I y angiotensina

Figura 1. Alteraciones básicas de la fisiopatología del SHO.²⁶



II. Se postula que el sistema renina-angiotensina es activado por la hCG y las gonadotrofinas. Esto lleva a la conversión del angiotensinógeno I, que es inactivo al angiotensinógeno II, que es la forma activa.^{1,5}

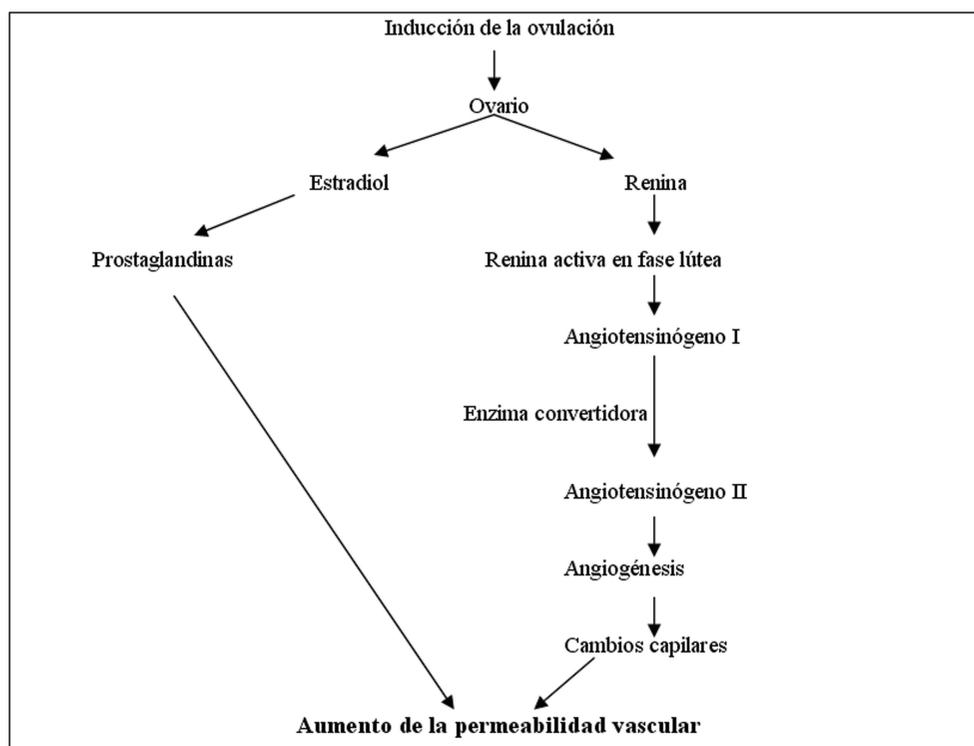
Estudios en humanos han demostrado cierta correlación entre los niveles de renina en plasma y el grado de severidad del SHEO y se observó disminución de las manifestaciones del SHEO bloqueando la enzima convertidora de angiotensina en conejos. A pesar de estos trabajos, aún no se ha podido confirmar con certeza que el sistema renina-angiotensina sea el único responsable en la fisiopatología del SHEO. Es posible que la activación de este sistema sea secundaria a una respuesta homeostática del organismo para controlar el pasaje de líquido al tercer espacio. Balasch y col demostraron que la vasodilatación arteriolar causa una alteración en la permeabilidad vascular que lleva a una pérdida de volumen intravascular con la consiguiente hipotensión, que sirve de estímulo para la liberación de sustancias vasoactivas endógenas como es el sistema renina-angiotensina (Figura 2).^{25, 26}

Factor de crecimiento del endotelio vascular

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es una glicoproteína vasoactiva que estimula la proliferación de células endoteliales y la angiogénesis. El VEGF es producido por diferentes células del organismo y en el ovario es sintetizado por las células tecales. Esto se evidenció al demostrar la presencia *in vitro* de ARN mensajero en células de la granulosa luteinizadas.²⁷ En ciclos menstruales normales esta glicoproteína funciona como un remodelador y reparador del endotelio vascular.

Levin y col desarrollaron un estudio sobre la participación del VEGF en el SHEO y han demostrado que este factor de crecimiento no sólo se correlaciona con la aparición del SHEO, sino que también se relaciona a la severidad del mismo. En este trabajo se expusieron células endoteliales a líquido folicular obtenido de mujeres en quienes se había realizado inducción de la ovulación. Se demostró que la permeabilidad de las células endoteliales aumentó después de ser expuesta al líquido folicular. El efecto sobre la permeabilidad fue dosis-dependiente y fue mayor cuando se utilizó el líquido folicular de las pacientes que

Figura 2. Rol sugerido del sistema renina-angiotensina en la fisiopatología del SHO.²⁶



tuvieron mayor número de ovocitos captados. Todos los efectos del líquido folicular sobre la permeabilidad endotelial fueron revertidos al exponer las muestras a un anticuerpo específico contra VEGF. Levin y col concluyeron que el VEGF está ampliamente implicado en la alteración de la permeabilidad vascular, por lo que puede contribuir a la patogénesis del SHEO.²⁸ Asimismo, un estudio reciente realizado en España concluye que el equilibrio entre la producción de VEGF y sus receptores disponibles estaría involucrado en el desarrollo de SHEO.²⁹

El VEGF parece actuar, al menos en parte, a través del óxido nítrico ya que la inhibición del óxido nítrico revierte el aumento de la permeabilidad causado por el VEGF. Por otra parte, la incubación de células endoteliales con VEGF induce cambios en la actina celular, lo cual provoca debilitamiento de las uniones intercelulares alterando la permeabilidad del tejido.

Las células de la granulosa también muestran expresión de ARN mensajero de VEGF y este mensajero es estimulado en forma dosis-dependiente cuando se exponen las células a hCG. Este mecanismo podría también estar implicado en la aparición del SHEO cuando se indica hCG a pacientes que están siendo tratadas para inducción de la ovulación.²⁷

Albert y col resumen en una publicación del año 2002 cuatro razones por las cuales el VEGF es un mediador implicado en el desarrollo de SHEO:

primero, el VEGF y sus isoformas tienen propiedades vasoactivas; segundo, se puede identificar VEGF en líquido folicular; tercero, el ARNm se identifica en células de la granulosa luteinizadas; y cuarto, el VEGF está elevado en el plasma y en el líquido peritoneal de mujeres que desarrollan SHEO comparadas con las controles.³⁰ En esta publicación los autores también concluyen que el efecto de la hCG sobre el endotelio vascular está mediado por el VEGF y que si se bloquea este factor de crecimiento, se pueden evitar los cambios endoteliales que produce la hCG.³⁰

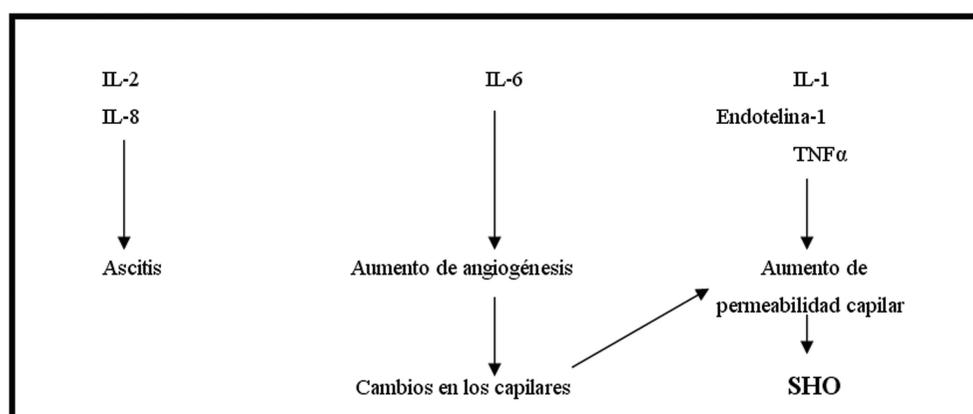
Sistema inmune y citoquinas

Diferentes mediadores de la inflamación sistémica y ovárica han sido estudiados como posibles agentes etiológicos implicados en la fisiopatología del SHEO. Algunas de las más estudiadas son las interleukinas (IL) 1, 2, 6 y 8, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la histamina, y las prostaglandinas (Figura 3).²⁶

Las citoquinas son proteínas de bajo peso molecular que actúan sobre la proliferación, la diferenciación, la activación y la movilidad celular. Se postuló que estas sustancias se liberan en respuesta a la agregación plaquetaria en el endotelio, lo que provocaría un aumento de la vasodilatación.

Se reportaron niveles elevados de IL-1 e IL-8 en pacientes con SHEO. Existe una correlación estadísticamente significativa entre la concentración de citoquinas plasmáticas y el perfil bioquímico del SHEO como la leucocitosis y la hemoconcentración.⁵

Figura 3. Rol sugerido de las citoquinas en la fisiopatología del SHO.²⁶



Recientemente se publicó un estudio randomizado donde se evaluó la implicancia de la IL-8 en el SHEO. Se observó que las pacientes que desarrollaron el SHEO severo tuvieron mayor concentración sérica, peritoneal y en el líquido pleural de esta interleukina. La concentración disminuyó significativamente en la fase de resolución del síndrome. Se observó también una correlación estadísticamente significativa entre IL-8 y los parámetros clínicos de aumento de la permeabilidad (hemoconcentración y mayor recuento de glóbulos blancos), el E2 sérico y la IL-6.³¹

Síndrome de hiperestimulación ovárica espontánea y mutación del receptor de FSH

Si bien el SHEO es un cuadro que se presenta generalmente en mujeres tratadas con gonadotrofinas para inducción de la ovulación, también se puede presentar en forma espontánea. La presentación espontánea usualmente ocurre en mujeres con gestaciones múltiples o embarazos molares.

Existen pocos casos reportados en la literatura de SHEO espontáneos, en algunos de ellos se encontró asociación familiar, lo cual motivó a estudios genéticos para tratar de determinar si existe un componente hereditario que predisponga al desarrollo del síndrome. Si el mecanismo fisiopatogénico del SHEO producido en ciclos de inducción de la ovulación no se conoce totalmente, menos aún se conoce sobre los mecanismos asociados a la aparición espontánea del síndrome. Se hipotetiza sobre cierta predisposición genética que involucra al gen del receptor de la hormona folículo estimulante (FSH), pero por el momento sólo existen reportes de casos aislados publicados y no se han realizados estudios epidemiológicos (Figura 4).⁴

Edwards-Silva y col reportaron en febrero del 2008 el caso del SHEO espontáneo más reciente que existe en la literatura. Se trata de una mujer de 30 años cursando un embarazo de 10 semanas con hipotiroidismo no controlado, hCG elevada e isoimmunización RH cuyo SHEO se complicó con un cuadro de trombosis venosa profunda que requirió internación para su tratamiento.⁷ Arora y col reportaron, también en el 2008, un caso de SHEO severo que desarrolló en forma espontánea: una mujer de 23 años al tercer día de una evacuación molar.⁸

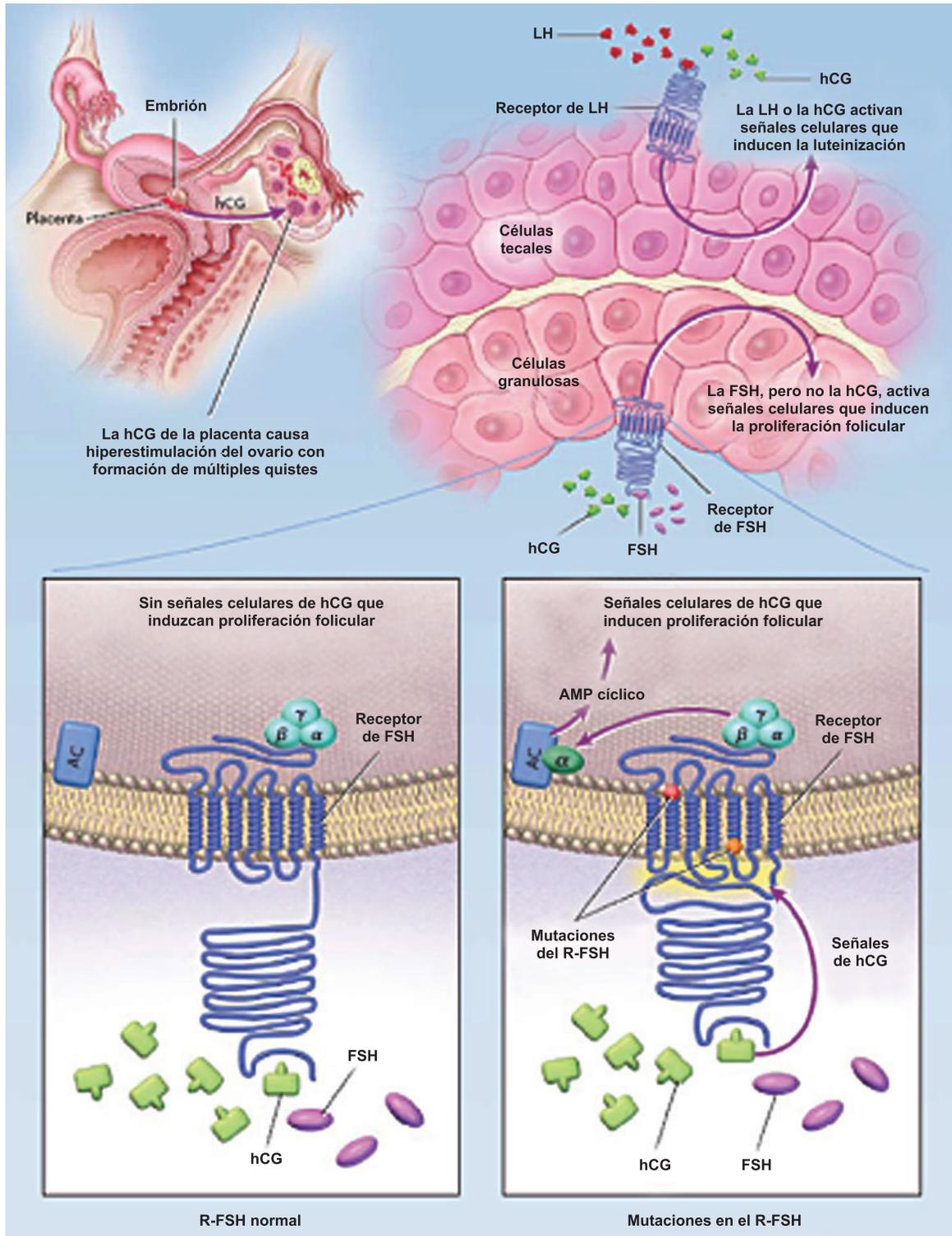
Vasseur y col reportaron en una paciente em-

barazada las manifestaciones típicas del SHEO durante el primer trimestre de gestación. En esta paciente el cuadro clínico se hizo presente en cada uno de sus cuatro embarazos y dos de sus cuatro hermanas también tuvieron síntomas compatibles con SHEO en sus embarazos.⁹ La paciente fue estudiada y resultó positiva para una mutación heterocigota del receptor de FSH donde se sustituye una timidina por una citosina en el exón 10. Esta alteración en la secuencia nucleotídica provoca la sustitución de una isoleucina por una treonina en la posición 449 de la cadena peptídica del receptor de FSH. Este residuo es altamente conservado en los receptores de glicoproteínas y la sustitución no se encontró en 500 controles estudiados ni en la única hermana de la paciente que no desarrolló SHEO; sin embargo, las otras dos hermanas que sí desarrollaron SHEO también resultaron portadoras de la mutación.⁹

Smits y col publicaron un reporte de una mujer que sufrió cuadros de SHEO en sus cuatro embarazos.¹⁰ En este caso encontraron que la paciente poseía una mutación heterocigota donde se sustituye una adenina por una guanina en la primera base del codón 567 en el exón 10 del gen del receptor de la FSH. Esto da como resultado en el receptor la incorporación de una asparagina en lugar de un ácido aspártico. El receptor de FSH, al igual que el de TSH, LH- hCG es un receptor de membrana acoplado a la proteína G y que tiene 7 dominios transmembrana; el aspartato en la posición 567 está conservado en los tres receptores de glicoproteínas. Ninguna de las 100 mujeres que se usaron como control en el trabajo de Smits son portadoras de la mutación, con lo cual se reduce la probabilidad de que esta alteración en la secuencia sea un polimorfismo poblacional común.

Las cuatro glicoproteínas, FSH, LH, TSH y hCG, tienen en común su subunidad β , con lo cual se puede presuponer que sus receptores también pueden provenir de un gen ancestral común y que en determinadas situaciones clínicas de exceso de hormona o frente a determinadas mutaciones en los receptores, la unión entre ligando y receptor puede no ser específica. Es por ello que se cree que el receptor de FSH mutado puede ser sensible, y por lo tanto, puede ser estimulado por la hCG o por la TSH. Por otro lado, la sustitución de asparagina por aspartato en la posición

Figura 4. Probable mecanismo de acción del receptor de FSH mutado.⁴



567 en el receptor de FSH le genera un estado basal de mayor actividad intrínseca, con lo cual actuaría en forma exagerada independientemente de la presencia o no de su hormona ligando. "Por lo tanto, la actividad constitutiva aumentada del receptor mutado y el aumento de su sensibilidad a la hCG pueden estar implicados en el desarrollo del SHEO espontáneo. Asimismo, la activación promiscua del receptor de FSH por hCG puede estar implicada en el desarrollo del SHEO en los embarazos molares, contexto que se ve favorecido por los altos niveles de hCG que se producen en esta patología."¹⁰

Un estudio más reciente realizado en el año 2004 confirmó la existencia de estas dos mutaciones y la posibilidad de que ocurra una activación "promiscua" del receptor de FSH por la TSH y la hCG.¹¹

Manifestaciones clínicas

Como ya se ha mencionado, el mecanismo fisiopatológico básico del SHEO es el aumento de la permeabilidad vascular que produce una extravasación de líquido del espacio intravascular al extravascular. Esta acumulación masiva de exudado se puede manifestar clínicamente como ascitis, hidrotórax, derrame pericárdico, alteraciones hidroelectrolíticas, oliguria, hemoconcentración e hipovolemia.

Los síntomas más comunes y que se presentan en forma temprana son la sensación de distensión o malestar abdominal y las náuseas con o sin vómitos y con o sin diarrea.³² Si la paciente se presenta con intenso dolor abdominal de comienzo agudo, se debe considerar como posibilidad diagnóstica la torsión anexial.³³

En el examen físico de la paciente se pueden observar: aumento de peso, aumento de la circunferencia abdominal, oliguria o anuria y signos de hipovolemia. Los ovarios se encuentran aumentados de tamaño y ocasionalmente se pueden palpar por el abdomen. Los casos más severos se pueden presentar con compromiso respiratorio, falla multiorgánica y trombosis venosa profunda.²

En los exámenes complementarios de laboratorio las anormalidades que se pueden encontrar son las alteraciones electrolíticas, incluyendo hiperkalemia e hiponatremia dilucional y disminución de la osmolaridad plasmática.³⁴ Frecuentemente hay he-

moconcentración y un hematocrito mayor del 55% lo cual es potencialmente amenazante para la vida. Usualmente los glóbulos blancos y las plaquetas están elevados y las pruebas de coagulación en general se mantienen dentro de parámetros normales. En los casos moderados o leves la creatinina se mantiene dentro de los límites normales, pero en los casos severos se puede alterar la función renal y la hepática en hasta un 30% de las pacientes.² En la Tabla 2 se exponen los hallazgos de laboratorio más comunes en los cuadros de SHEO severo (Tabla 2).³²

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio en pacientes con SHEO severo.³²

- Hemoconcentración (hematocrito > 45%).
- Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos > 15000).
- Alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia: sodio <135 mEq/L; hiperkalemia: potasio >5.0 mEq/L).
- Aumento de las enzimas hepáticas.
- Disminución del *clearance* de creatinina (creatinina sérica >1.2; *clearance* de creatinina <50 mL/min).

El *distress* respiratorio aparece como consecuencia de una restricción pulmonar causada por la ascitis, el derrame pleural o pericárdico o los ovarios de tamaño exageradamente aumentado. Las manifestaciones pulmonares del SHEO severo son el hidrotórax, el síndrome de *distress* respiratorio del adulto, el tromboembolismo pulmonar, el edema pulmonar, las atelectasias, y puede haber hemorragia intra-alveolar. El derrame pleural se ve en hasta el 20% de las pacientes con SHEO severo, generalmente es bilateral y está asociado a ascitis.²

La aparición de tromboembolismo no está bien explicada, pero se cree que está asociada a altas concentraciones de estrógenos, hemoconcentración, disminución del volumen circulante, el reposo y la disminución del retorno venoso ocasionada por los ovarios aumentados de tamaño. La mayoría de las trombosis ocurren en lechos venosos, pero se han reportado también trombosis arteriales asociadas a este síndrome.³⁴

Otra manifestación que puede aparecer en los casos severos son las infecciones que en los casos más críticos pueden culminar en sepsis. En un

estudio realizado sobre 196 pacientes con SHEO severo y 13 con SHEO crítico se reportó una incidencia de fiebre del 82,3%, y la causa más frecuente (20,5%) fue infección del tracto urinario.²

Existen varias clasificaciones para encuadrar clínicamente el grado de severidad del SHEO, la mayoría de ellas incluye criterios clínicos, parámetros ecográficos y de laboratorios. Dos de las más utilizadas en la literatura son las clasificaciones de Golan y col del año 1989 que dividen la severidad en tres niveles y cinco grados (Tabla 3) y la del *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health* dependiente del *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) de Inglaterra publicada en el año 2004 (Tabla 4).³⁵

Una crítica que recibe la clasificación de Golan es que entre los cuadros de severidad no se especifica cuáles de ellos son potencialmente amenazantes para la vida en forma inmediata y cuáles no. Por otra parte, los defensores de esta clasificación opinan que todos los casos clasificados como severos deben considerarse potencialmente críticos y requieren hospitalización.

El desarrollo del SHEO grado 1 de la clasificación de Golan o el grado leve de la clasificación del NICE es bastante frecuente de ver para el especialista en medicina reproductiva. Algunas series que usan esta clasificación reportan una incidencia del grado 1 de hasta el 33% de las pacientes que realizan estimulación ovárica controlada.

Tabla 3. Clasificación de Golan del SHO.

Grado	Leve	Moderado	Severo
1	Distensión o discomfort abdominal.		
2	Hallazgos del grado 1 más náuseas, vómitos o diarrea. Ovarios aumentados de tamaño hasta 5-12cm.		
3		Hallazgos de grado leve más evidencia ecográfica de ascitis	
4			Hallazgos de grado moderado más evidencia clínica de ascitis y/o hidrotórax o disnea.
5			Todos los hallazgos mencionados en grado 4 severo más alteración en la viscosidad debido a hemoconcentración, alteraciones en la coagulación y alteración en la función renal.

Tabla 4. Clasificación del National Collaborating Centre for Women's and Children's Health del SHO ³⁵

Grado de severidad	Clínica	Ecografía	Laboratorio
Leve	Distensión abdominal. Dolor leve	Ovarios < 8 cm	Hto < 45% GB < 15000
Moderado	Discomfort abdominal Náuseas ± vómitos ± diarrea	Ovarios 8 – 12 cm Evidencia de ascitis	Hto < 45% GB < 15000
Severo	Ascitis clínica ± derrame pleural ± edema	Ovarios > 12 cm Evidencia de ascitis	Hto > 45% GB > 15000 ± anomalías en la función hepática
Crítico	Ascitis tensa Hidrotórax marcado Disnea/ ARDS Oliguria/anuria Tromboembolismo Insuficiencia renal	Ovarios > 12 cm Ascitis marcada	Hto > 55% GB > 25000 ± anomalías en la función hepática creatinina

Referencias: Hto: hematocrito. GB: recuento total de leucocitos. ARDS: Síndrome de *distress* respiratorio agudo.

Referencias

1. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002 Nov-Dec;8(6):559-577.
2. Avcillas JF et al. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Clin* 2004;20(4):679-695.
3. Mathur y col Prevention and management of ovarian hyperstimulation síndrome. *Current Obstetrics & Gynecology*. 2005;15:132-138.
4. Kaiser UB. The pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome. *N Engl J Med* 2003;21;349(8):729-732.
5. Davis M, Kennedy R. Ovarian hyperstimulation syndrome: Aetiology, prevention and management. *Reviews in Gynecological and Perinatal Practice* 2006;6:26-32.
6. Whelan JG 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000;73(5):883-896
7. Edwards-Silva RN, Han CS, Hoang Y, Kao LC. Spontaneous ovarian hyperstimulation in a naturally conceived pregnancy with uncontrolled hypothyroidism. *Obstet Gynecol* 2008;111(2):498-501.
8. Arora R, Merhi ZO, Khulpateea N, Roth D, Minkoff H. Ovarian hyperstimulation syndrome after a molar pregnancy evacuation. *Fertil Steril* 2008;90(4):1197.
9. Vasseur C, Rodien P, Beau I, Desroches A, Gérard C, de Poncheville L, Chaplot S, Savagner F, Croué A, Mathieu E, Lahlou N, Descamps P, Misrahi M. A chorionic gonadotropin-sensitive mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial gestational spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *N Engl J Med* 2003;21;349(8):753-759.
10. Smits G, Olatunbosun O, Delbaere A, Pierson R, Vassart G, Costagliola S. Ovarian hyperstimulation syndrome due to a mutation in the follicle-stimulating hormone receptor. *N Engl J Med* 2003;349(8):760-766.
11. Montanelli L, Delbaere A, Di Carlo C, Nappi C, Smits G, Vassart G, Costagliola S. A mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1255-1258.
12. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Severe OHSS: An 'epidemic' of severe OHSS: a price we have to pay? *Hum Reprod* 1999;14(9):2181-2183.
13. Society for Assisted Reproductive Technology; American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 2007;87(6):1253-1266.
14. Andersen AN, Goossens V, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2007;22(6):1513-1525.
15. Avcillas JF, Falcone T, Arroliga AC. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Clin* 2004;20(4):679-695.
16. Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A, Margalioth EJ. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:210-215.
17. Lyons CA, Wheeler CA, Frishman GN, Hackett RJ, Seifer DB, Haning RV Jr. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. *Hum Reprod* 1994; 9(5):792-799.
18. Delvigne A, Demoulin A, Smitz J, Donnez J, Koninckx P, Dhont M, Englert Y, Delbeke L, Darcis L, Gordts S, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. I. Clinical and biological features. *Hum Reprod* 1993;8(9):1353-1360.
19. Lewis CG, Warnes 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(6):1097-1099.
20. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brännström M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999;71(5):808-814.
21. Homburg R. Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(5):773-788.
22. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2002;8(3):279-290.
23. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane a review*. *Reprod Biomed online* 2007;14:640-649.
24. Goldsman MP, Pedram A, Dominguez CE, Ciuffardi I, Levin E, Asch RH. Increased capillary permeability induced by human follicular fluid: a hypothesis for an ovarian origin of the hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1995;63(2):268-272.
25. Balasch J, Fábregues F, Arroyo V. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a new insight into the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1998;13(10):2718-2730.
26. Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome--views and ideas. *Hum Reprod* 1997;12(6):1129-1137.
27. Neulen J, Yan Z, Raczek S, Weindel K, Keck C, Weich HA, Marmé D, Breckwoldt M. 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(6):1967-1971.
28. Levin ER, Rosen GF, Cassidenti DL, Yee B, Meldrum D, Wisot A, Pedram A. Role of vascular endothelial cell growth factor in Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *J Clin Invest*. 1998;102(11):1978-1985.
29. Pau E, Alonso-Muriel I, Gómez R, Novella E, Ruiz A, García-Velasco JA, Simón C, Pellicer A. Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 may determine the onset of early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2006;21(6):1453-1460.

30. Albert C, Garrido N, Mercader A, Rao CV, Remohí J, Simón C, Pellicer A. The role of endothelial cells in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Mol Hum Reprod* 2002;8(5):409-418.
31. 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):415-420.
32. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2006;86(5 Suppl):S178-183.
33. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Guideline N° 5. The management of ovarian hyperstimulation syndrome. Sep. 2006
34. Delvigne A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update* 2003;9(1):77-96.
35. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. Clinical Guideline 11. *Natl Inst Clin Excell* 2004;104-106.
36. Tozer AJ, Iles RK, Iammarrone E, Gillott CM, Al-Shawaf T, Grudzinskas JG. The effects of 'coasting' on follicular fluid concentrations of vascular endothelial growth factor in women at risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2004;19(3):522-528.
37. 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. *Hum Reprod* 2004;19(7):1530-1538.
38. Levinsohn-Tavor O, Friedler S, Schachter M, Raziell A, Strassburger D, Ron-El R. Coasting-what is the best formula? *Hum Reprod* 2003;18(5):937-940.
39. Moreno L, Diaz I, Pacheco A, Zúñiga A, Requena A, García-Velasco JA. Extended coasting duration exerts a negative impact on IVF cycle outcome due to premature luteinization. *Reprod Biomed Online* 2004;9(5):500-504.
40. Ulug U, Bahceci M, Erden HF, Shalev E, Ben-Shlomo I. The significance of coasting duration during ovarian stimulation for conception in assisted fertilization cycles. *Hum Reprod* 2002;17(2):310-313.
41. Isaza V, García-Velasco JA, Aragonés M, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Oocyte and embryo quality after coasting: the experience from oocyte donation. *Hum Reprod* 2002;17(7):1777-1782.
42. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135(3):149-164.
43. Bahceci M, Ulug U, Tosun S, Erden HF, Bayazit N. Impact of coasting in patients undergoing controlled ovarian stimulation with the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix. *Fertil Steril* 2006;85(5):1523-1525.
44. García-Velasco JA, Isaza V, Quea G, Pellicer A. Coasting for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: much ado about nothing? *Fertil Steril* 2006;85(3):547-554.
45. Huddleston HG, Racowsky C, Jackson KV, Fox JH, Ginsburg ES. Coasting vs. cryopreservation of all embryos for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008;90(4):1259-1256.
46. D'Angelo A, Amso N. Embryo freezing for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3) CD002806.
47. Al-Shawaf T, Grudzinskas JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(2):249-261.
48. Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intravenous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002;17(12):3027-3032.
49. Bellver J, Muñoz EA, Ballesteros A, Soares SR, Bosch E, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2003;18(11):2283-2288.
50. Isikoglu M, Berkkanoglu M, Senturk Z, Ozgur K. Human albumin does not prevent ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology program: a prospective randomized placebo-controlled double blind study. *Fertil Steril* 2007;88(4):982-985.
51. König E, Bussen S, Sütterlin M, Steck T. Prophylactic intravenous hydroxyethyl starch solution prevents moderate-severe ovarian hyperstimulation in in-vitro fertilization patients: a prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled study. *Hum Reprod* 1998;13(9):2421-2424.
52. Gokmen O, Ugur M, Ekin M, Keles G, Turan C, Oral H. Intravenous albumin versus hydroxyethyl starch for the prevention of ovarian hyperstimulation in an in-vitro fertilization programme: a prospective randomized placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96(2):187-192.
53. Endo T, Kitajima Y, Hayashi T, Fujii M, Hata H, Azumaguchi A. Low-molecular-weight dextran infusion is more effective for the treatment of hemoconcentration due to severe ovarian hyperstimulation syndrome than human albumin infusion. *Fertil Steril* 2004;82(5):1449-1451.
54. Manno M, Tomei F, Marchesan E, Adamo V. Cabergoline: a safe, easy, cheap, and effective drug for prevention/treatment of ovarian hyperstimulation syndrome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;122(1):127-128.
55. Alvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Maestre E, Sanz R, Gómez R, Fernández-Sánchez M, Simón C, Pellicer A. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):2931-2937.
56. Alvarez C, Alonso-Muriel I, García G, Crespo J, Bellver J, Simón C, Pellicer A. Implantation is apparently unaffected by the dopamine agonist Cabergoline when administered to prevent ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction treatment: a pilot study. *Hum Reprod* 2007;22(12):3210-3214.

57. Gomez R, Gonzalez-Izquierdo M, Zimmermann RC, Novella-Maestre E, Alonso-Muriel I, Sanchez-Criado J, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Low-dose dopamine agonist administration blocks vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated vascular hyperpermeability without altering VEGF receptor 2-dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulation model. *Endocrinology* 2006;147(11):5400-5411.
58. Acevedo B, Gomez-Palomares JL, Ricciarelli E, Hernández ER. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonists does not compromise embryo implantation rates. *Fertil Steril* 2006;86(6):1682-1687.
59. Engmann L, Siano L, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. GnRH agonist to induce oocyte maturation during IVF in patients at high risk of OHSS. *Reprod Biomed Online* 2006;13(5):639-644.
60. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after co-treatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril* 2008;89(1):84-91.
61. Kol S, Solt I. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome: still a controversy? *J Assist Reprod Genet* 2008;25(2-3):63-66.