

Premio SAMeR - Clínica

Fisiopatología y prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica

Daniela Colaci

Curso Superior Bianual Teórico-Práctico de Reproducción Humana.
Reproducción 2010;25:124-135

Fe de errata: En la primera parte de este artículo, publicado en el número anterior, la Figura N°4 **no debió haber sido incorporada.**

• Segunda parte

Manejo clínico

Debido a que no se conoce con certeza la etiología del SHO, no hay un tratamiento específico. Sólo se emplean medidas de soporte médico hasta que el cuadro se resuecoastingva. El cuadro usualmente se autolimita, ya que los folículos luteinizados sólo subsisten por un tiempo determinado y cuando involucionan dejan de producir las sustancias vasoactivas responsables de la clínica del SHO.³⁴ Se debe seguir a la paciente estrictamente para confirmar o descartar el embarazo, ya que de no haber embarazo el cuadro usualmente revierte en 2 semanas.³⁴

Frente a la sospecha de SHO hay que realizar un examen físico completo incluyendo el peso de la paciente. Los exámenes complementarios de laboratorio iniciales deben incluir hemograma completo, urea, creatinina, electrolitos y una ecografía transvaginal o abdominal para evaluar el tamaño de los ovarios y la eventual presencia de ascitis.^{2,5,33,34}

Los cuadros leves o moderados generalmente no tienen complicaciones clínicas considerables. Sin embargo, es importante identificarlos y controlar su evolución para intentar prevenir su evaluación a un SHO severo. Dependiendo del cuadro clínico, el SHO puede ser tratado en forma ambulatoria o en internación.

El manejo clínico del SHO excede el tema indicado para esta actualización bibliográfica. Sin embargo, debido a su importancia en la práctica médica, se detallarán brevemente los aspectos más relevantes del seguimiento clínico indicado para estas pacientes.

Manejo ambulatorio

EL SHO leve usualmente puede manejarse correctamente en forma ambulatoria. Es aconsejable que las pacientes ingieran líquidos de acuerdo a la sed y manejar el dolor con analgésicos como el paracetamol o la codeína, en particular, se sugiere evitar los analgésicos no esteroideos que pudieran dañar la función renal.^{3,32,33,34} Debido a que el cuadro clínico puede progresar rápidamente es necesario mantener un contacto estrecho con la paciente y evaluar la evolución clínica en forma frecuente.

En la Tabla 5 se especifican las recomendaciones de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) para el manejo ambulatorio de pacientes con SHO persistente.³²

Tabla 5. Recomendaciones para el manejo ambulatorio de pacientes con SHO persistente o que empeora.³²

- Ingreso oral de líquidos de no menos de 1 litro por día. Cualquier bebida suplementada con electrolitos que esté disponible en el mercado es mejor que otras bebidas comunes.
- Evitar la actividad física intensa para disminuir el riesgo de torsión anexial. No se recomienda el reposo absoluto ya que además puede aumentar el riesgo de tromboembolismo.
- Evaluar el peso y la diuresis en forma diaria. Hay que realizar una evaluación física, exámenes de laboratorio y una ecografía si a lo largo de un día se registra aumento del peso o disminución en el ritmo diurético.
- Las pacientes embarazadas con SHO deben ser seguidas en forma muy estricta ya que tienen mayor riesgo de progresión a severidad.

Manejo en pacientes internadas

La hospitalización de las pacientes está indicada cuando los síntomas son severos, hay altos requerimientos de analgésicos o frente a determinadas consideraciones sociales (por ejemplo, vivienda lejana al centro médico).³² No hay una sintomatología clara que indique la internación de la paciente, pero sí hay algunos síntomas y signos clínicos que sirven de referencia para indicar la hospitalización. (Tabla 6).^{32,33}

El seguimiento de las pacientes hospitalizadas es más estricto que en las que se puede realizar seguimiento ambulatorio, ya que el cuadro clínico presenta mayor severidad. Se debe realizar la historia clínica y un examen físico completo para determinar la severidad del cuadro. Asimismo, se debe hacer un seguimiento ecográfico no sólo para monitorear el tamaño ovárico, sino también para controlar la evolución de la ascitis, si la hubiera. Los exámenes complementarios de laboratorio usualmente están indicados en forma diaria. (Tabla 7).³²

Si hubo transferencia embrionaria y embarazo posterior, estas pacientes tienen mayor riesgo de evolucionar rápidamente a un cuadro severo.^{2,32-34}

Las pacientes con SHO severo tienen riesgo aumentado de presentar tromboembolismo, motivo por el cual deben recibir adecuada profilaxis con heparina de bajo peso molecular. También se debe indicar tratamiento profiláctico a pacientes con SHO moderado o leve que tienen en su historia clínica factores de riesgo para desarrollar tromboembolismo.^{3,33,34}

Tabla 6. Criterios para considerar la internación de una paciente con SHO.^{32,33}

- Dolor abdominal severo o signos de reacción peritoneal.
- Náuseas o vómitos que impidan la adecuada hidratación por vía oral.
- Oliguria severa o anuria.
- Ascitis a tensión.
- Disnea o taquipnea.
- Hipotensión, mareos o síncope.
- Alteración hidroelectrolítica severa (hiponatremia, hiperkalemia).
- Hemoconcentración.
- Alteración de la función hepática.

Tabla 7. Recomendaciones para el seguimiento de las pacientes hospitalizadas con SHO.³²

- Control de signos vitales cada 2 a 8 horas dependiendo del estado clínico.
- Control diario del peso.
- Examen físico completo diario (se recomienda evitar el examen bimanual de los ovarios por riesgo de ruptura o torsión ovárica).
- Registro de la circunferencia abdominal (diario o con mayor frecuencia si es necesario).
- Seguimiento ecográfico para control del tamaño de los ovarios y de la ascitis.
- Si se sospecha derrame pleural o pericárdico, realizar una radiografía de tórax o ecocardiograma.
- En pacientes con síntomas pulmonares controlar la saturación de oxígeno con oximetría de pulso.
- Hemograma completo diario o con mayor frecuencia según necesidad.
- Control de electrolitos diarios.
- Control de creatinina sérica y *clearance* de creatinina (repetirlo según necesidad).
- Control de función hepática (repetirlo según necesidad).
- Coagulograma.

Si hay oliguria, el uso de diuréticos está contraindicado cuando hay hemoconcentración, pero cuando ésta se corrige, se puede usar furosemida para mejorar la función renal. En esos casos es necesario medir la presión venosa central para establecer correctamente el volumen intravascular.^{3,33,34}

Se debe considerar la paracentesis en mujeres con ascitis muy sintomática (distensión abdominal o dificultad respiratoria) o en quienes persiste la oliguria después de una adecuada expansión de volumen intravascular.^{33,34} En estos casos la paracentesis se debe hacer bajo control ecográfico tratando de evitar la punción de los ovarios aumentados de tamaño.

El tratamiento quirúrgico es muy pocas veces necesario y debe reservarse para los casos severos de evolución tórpida y que no resuelven con el manejo clínico o frente a la sospecha de torsión ovárica.

Prevención

El principal pilar en la prevención del SHO es

el reconocimiento temprano de posibles factores de riesgo en mujeres que iniciarán un ciclo de estimulación ovárica controlada. De todos los factores de riesgo mencionados con anterioridad, la edad temprana y la presencia de ovarios poliquísticos son probablemente los factores más fácilmente identificables en la consulta antes de iniciar el tratamiento de estimulación.

Una vez reconocido el riesgo de la paciente es necesario individualizar el esquema de inducción y adecuarlo a su estado clínico. La droga elegida para iniciar la inducción deberá darse en la dosis estándar más baja posible y controlar intensivamente los niveles de estradiol y el monitoreo ecográfico del crecimiento folicular antes de planear un reajuste de dosis con el fin de lograr el reclutamiento folicular deseado.

El perfil clínico de la paciente, el monitoreo clínico, ecográfico y de laboratorio cercano y la individualización del régimen de medicación son las medidas estratégicas más eficientes para prevenir el SHO. A pesar de prestar cuidadosa atención a todos estos recaudos, muchos ciclos de estimulación acaban desarrollando un SHO. El monitoreo estricto permite entonces tomar las medidas preventivas necesarias para evitar la aparición o el empeoramiento del síndrome cuando la respuesta ovárica ha sido exagerada.

Las medidas preventivas que se pueden aplicar una vez detectada la paciente en riesgo son principalmente de dos tipos, aquellas que involucran modificaciones en el tratamiento o aquellas que involucran agentes farmacológicos. (Tabla 8).

Tabla 8. Medidas preventivas para evitar el SHO.

Modificaciones en el tratamiento:

1. Cancelación del ciclo.
2. *Coasting*.
3. Criopreservación de embriones.

Agentes farmacológicos:

1. Albúmina.
2. Agonistas del receptor de dopamina (Cabergolina).
3. Sustitución de la hCG por análogos de GnRH para gatillar la ovulación.

Las medidas más estudiadas en los últimos años son: la cancelación del ciclo, el *coasting*, la criopreservación de embriones, la albúmina, los agonistas del receptor de dopamina y la sustitución de hCG por análogos de GnRH en el gatillamiento de la ovulación. Otras estrategias, actualmente en desuso, son el empleo de glucocorticoides y de gammaglobulina.

Cancelación del ciclo

La administración de hCG es el evento principal en la génesis del SHO, por lo tanto, si no es aplicada, podría evitarse la aparición del síndrome. El problema radica en que es esencial el uso de hCG en los ciclos de FIV y su omisión implica la cancelación del ciclo. La no administración de hCG es la única medida que evita totalmente el desarrollo del SHO en los ciclos de FIV, el resto de las medidas sólo disminuyen el riesgo de que se desarrolle el síndrome y, si se desarrolla, evita que sea en las formas más severas.

Por lo tanto, antes de decidir cancelar el ciclo es necesario conocer los riesgos potenciales reales de SHO y tener en cuenta las consecuencias emocionales y económicas que implica la cancelación de un ciclo.

Coasting

El *coasting* es una técnica que implica suspender la administración de gonadotrofinas exógenas y detener la administración de hCG hasta que el nivel sérico de estradiol descienda a valores considerados "seguros". Fue descrito por primera vez en el año 1987 por Rabinovici y fue empleado por primera vez en un ciclo de FIV en el año 1993 por Sher.

El *coasting* intenta utilizar las diferentes sensibilidades que tienen los folículos a las gonadotrofinas. Así, al cesar el aporte de gonadotrofinas se impide el crecimiento de los pequeños y medianos folículos que terminan en apoptosis o atresia. El principio se basa en disminuir, sin eliminar completamente, el *pool* de células de la granulosa y disminuir el número de receptores de LH o hCG en las células de granulosa remanentes. La FSH estimula el crecimiento y la aparición de receptores de

LH o hCG en las células de la granulosa, por lo tanto, si se detiene el aporte de FSH, estas células entran en apoptosis. De esta forma se disminuye el número de células capaces de luteinizarse y liberar sustancias vasoactivas que favorecen la aparición del SHO. Un estudio reciente demostró en mujeres con riesgo de SHO que el *coasting* disminuye la concentración de VEGF en el líquido de aspirado folicular.³⁶ El *coasting* también actúa produciendo una regulación en menos del gen de VEGF y disminuyendo la secreción proteica. Esto se demostró en un estudio que comparó el líquido folicular y las células de la granulosa obtenidas de 116 pacientes en quienes se realizó *coasting* y 116 controles. Se observó que el líquido de las pacientes del grupo tratado tenía mayor porcentaje de células apoptóticas (48% vs 26%, $P < 0.05$). También se observó que el *coasting* disminuyó la concentración de la proteína VEGF en el líquido folicular ($P < 0.001$) y la expresión de su ARNm.³⁷

El *coasting* se puede iniciar en forma temprana o tardía. La forma tardía es la más común y se

inicia cuando el folículo mayor alcanza los 16 mm de diámetro y los niveles de E_2 séricos son altos; la finalidad es lograr la atresia de los folículos más pequeños. El *coasting* de inicio temprano, menos utilizado, consiste en suspender la administración de gonadotrofinas cuando los folículos miden 12-15 mm y el E_2 está por encima de los niveles de seguridad. Al caer el E_2 se reinicia la administración de gonadotrofinas hasta lograr el diámetro deseado y luego se aplica la hCG.

Si bien el *coasting* es actualmente muy empleado en los ciclos de fertilización asistida de alta complejidad como método de prevención del SHO, aún hay muchos aspectos que continúan en debate. Por el momento no está claro cuándo es el momento más oportuno para suspender las gonadotrofinas ni cuál es el valor óptimo de estradiol para descargar con hCG. La disimilitud en los criterios empleados para comenzar y finalizar el *coasting* genera mucha dificultad cuando se intentan comparar los distintos estudios publicados en la literatura. Tabla 9.³⁸

Tabla 9. Estudios de *coasting* como método de prevenir el SHO.³⁸

Estudio (referencia)	E_2 1er día de "coasting" pg/ml	Nº días de "coasting"	E_2 día de hCG pg/ml	Nº ovocitos	Nº embriones transferidos	TE (%)	TI (%)	SHEO Severo (n)
Sher et al. 1993 (30)	>6,000		<3,000			35.2		0/17
Sher et al. 1993 (11)	>6,000		<3,000	21	5.4	41		0/51
Benadiva et al. 1997 (17)	3,803	2	2,206	15		58.8		1/22
Tortoriello et al. 1998 (5)	4,015	3.05	2,407	15.7	4.9	44.5	16.9	3/44
Dhont et al. 1998 (12)	3,834	1.9	2,341	19.7	2.3	37.5	20	1/120
Lee et al. 1998 (15)	5,167	2.8	3,667	17.3	3 máx.	40		4/20
Fluker et al. 1999 (16)	5,077	2	2,832	10.8	3	36.5	14.3	1/63
Egbase et al. 1999 (18)	10,056	4.9	1,410	28.3	2.7	33		3/15
Waldenstrom et al. 1999 (13)	6,292	4.3	1,870	10		51	31	1/65
Delvigne et al. 2001 (26)	8,877	3	1,492	16	2			0/157
Al-Shawaf et al. 2001 (14)	4,400	3.4	1,368	11	2.1	46.5	25.5	1/50
Grochowski et al. 2001 (25)	>3,000	3.5	<3,000			32.3	18.1	2/112
Isik et al. 2001 (23)		4	3,000	18.3	3.2	50.5		
Al-Shawaf et al. 2002 (27)	4,400	3.6	2,718	13.1	2.1	35.4	24.2	1/89
Ulug et al. 2002 (22)	4,563	2.9	2,613	17.5	4.2	50.7	19.0	4/207
Isaza et al. 2002 (19)	6,395	4.2	2,181	19.6	2.6	52.9	22	0/15
Chen et al. 2003 (30)	3,753	1.5	4,528	21	5	32.1	9.6	3/31
Tozer et al. 2004 (28)	4,400	4	1,433	12		33.3	20.3	0/22
Moreno et al. 2004 (21)	5,769	3.6	2,852	18.1	1.8		19	0/132
García-Velazco et al. 2004 (29)	5,904	3.8	3,312	19.5	2	42.4	24.8	5/159
Ulug et al. 2004 (24)	5,365	2.7	3,113	19.8	3.5	56.8	28.8	4/233

Nota: TE= tasa de embarazo; TI= tasa de implantación
García-Velazco. Coasting to prevent OHSS. Fertil Steril 2006

Los tres factores que deben ser tenidos en cuenta para iniciar el *coasting* son:

- La concentración plasmática de E_2 , la cual refleja el *pool* activo de células de la granulosa.
- El número de folículos observados en la ecografía, el cual predice el potencial aumento de células de la granulosa.
- El diámetro del folículo dominante.

Esta alternativa podría ser útil para cualquier paciente con riesgo de alta respuesta a la inducción de la ovulación. Uno de los principales problemas es que aún no hay consenso en la literatura en qué pacientes son consideradas altas respondedoras. Muchos autores están de acuerdo en que aquellas mujeres con más de 15-20 folículos de más de 15 mm tienen riesgo aumentado de SHO. Por otra parte, el criterio de riesgo establecido en base al E_2 sérico es aún más cuestionado. La mayoría de los autores toman como límite superior para iniciar el *coasting* valores de E_2 mayores a 3.000 pg/ml y, unos pocos, lo indican con valores superiores a 6.000 pg/ml.³⁸ Sin embargo, cuando se emplean umbrales más altos para iniciar el *coasting* (6.000 pg/ml) hay mayor riesgo de SHO y surge la necesidad de tiempos más largos de *coasting*, lo cual se vio asociado a una menor tasa de embarazo y de implantación.³⁸

La duración del *coasting* es uno de los puntos de mayor controversia. Los estudios más recientes indican que más de 4 días de *coasting* disminuyen la tasa de implantación y embarazo.³⁹⁻⁴¹ El tiempo de *coasting* sugerido es proporcional al nivel inicial de E_2 , con lo cual se estima que a mayor concentración de estradiol, se necesitará mayor tiempo de *coasting*. Ulug y col realizaron un estudio retrospectivo en el cual incluyeron 207 pacientes y evaluaron los resultados de sus ciclos según el número de días que tuvieron de *coasting*. Observaron que la calidad ovocitaria fue similar en ambos grupos y que, quienes hicieron *coasting* por 4 días o más, tuvieron menores tasas de implantación y de embarazo comparado con aquellas pacientes que tuvieron menos días de *coasting* ($P < 0,05$).⁴⁰

Isaza y col estudiaron 2 grupos de pacientes

ovodonantes, un grupo de pacientes con alta respuesta que fue tratado con *coasting* ($n=15$) y uno de respuesta normal que fue considerado control ($n=15$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en calidad ovocitaria, número de ovocitos captados y calidad embrionaria; sin embargo, las receptoras de donantes con *coasting* mayor de 4 días tuvieron menores tasas de embarazo e implantación.⁴¹

La finalidad del *coasting* es prevenir que la paciente desarrolle un SHO, por tal motivo, la administración de hCG o agonistas de GnRH para gatillar ovulación debería retrasarse hasta que se pueda considerar a la paciente fuera de peligro. Por tal motivo la hCG debe aplicarse solo cuando el nivel de E_2 descendió hasta los niveles considerados seguros. Es por ello que el E_2 debe ser dosado en forma diaria, ya que un descenso brusco (por debajo de 1.000 pg/ml) puede comprometer los resultados del ciclo, debiendo considerarse su cancelación.

La mayoría de los estudios demuestra una baja incidencia de SHO severo en pacientes tratados con *coasting*.³⁸

Poco se conoce sobre la utilidad del *coasting* en protocolos de inducción de la ovulación con antagonistas. Por el momento sólo hay publicados reportes de casos aislados⁴² y estudios retrospectivos.⁴³ Bahceci y col publicaron en el año 2006 un estudio retrospectivo en el cual evaluaron a 1.522 mujeres que fueron tratadas con cetrotrelax. Solo al 1,8% ($n=29$) de las pacientes se les realizó *coasting*. Durante el *coasting* se mantuvo la misma dosis del antagonista hasta el día de la aplicación de hCG. Las indicaciones del *coasting* fueron $E_2 > 4.000$ pg/ml o más de 20 folículos de ≥ 10 mm cada uno y 20% de folículos de ≥ 15 mm. Cuando la concentración de E_2 descendió por debajo de 4.000 pg/ml o al menos dos folículos alcanzaron los 18 mm, se indicó la hCG. La media en días de duración del *coasting* fue de $1,2 \pm 0,5$ días. No se registró ningún caso de SHO severo o moderado, pero 4 pacientes (13,7%) reportaron síntomas compatibles con SHO leve. La tasa de implantación fue de 27,9% y la tasa de embarazo clínico por transferencia fue de 53,8%.⁴³ Este estudio descriptivo tiene al menos dos situaciones cuestionables antes de

evaluar sus resultados. La primera situación es que a todas las pacientes se les indicó albúmina luego de la captación de ovocitos con lo cual no se puede atribuir sólo al *coasting* el hecho de que no se hayan reportado casos de SHO severo o moderado. La segunda situación es que no evaluó ningún grupo control para comparar los resultados. Aún no se han publicado estudios clínicos randomizados y controlados que evalúen los resultados del *coasting* en protocolos de antagonistas.

Si bien no existe consenso de cuándo empezar el *coasting* ni por cuánto tiempo sostenerlo, existen algunas guías orientativas que pueden ser empleadas en la práctica cotidiana. Tabla 10.⁴⁴

Tabla 10. Guía del Instituto Valenciano de Infertilidad para realizar el *coasting*.⁴⁴

- Comenzar el *coasting* cuando se observa:
 - Niveles de E₂ sérico > 4.500 pg/ml.
 - Producción de E₂ es > 150 pg por folículo de 16 a 18 mm.
 - > 15 y < 30 folículos maduros.
- Realizar dosajes diarios de E₂.
- Administrar hCG (5.000UI) o agonistas de GnRH (0,2mg) cuando el dosaje de E₂ sérico sea < 3.500 pg/ml.
- Los criterios de cancelación deben ser individualizados en cada caso, pero como parámetros orientativos se sugiere la cancelación del ciclo si:
 - Nivel sérico de E₂ > 6.500 pg/ml.
 - > 30 folículos maduros.
 - *Coasting* dura más de 4 días.

Criopreservación de todos los embriones

Una opción alternativa para evitar la cancelación del ciclo es criopreservar todos los embriones. Con esta estrategia no se evita el SHO de comienzo temprano porque la paciente recibe la hCG. Sin embargo, se puede evitar el SHO de comienzo tardío o las exacerbaciones posteriores de un SHO de comienzo temprano. Esta opción ofrece la ventaja de poder obtener embriones que pudieran ser transferidos en un futuro.

La mayor evidencia en relación a la criopreservación como estrategia de prevención del SHO data de la década del 90. Tabla 11.¹ Es

muy poca la literatura actualizada sobre criopreservación de embriones como medida preventiva del SHO.

El trabajo clínico más reciente es un estudio retrospectivo publicado en el año 2007 por un grupo de investigadores de la Universidad de Harvard que comparó la eficacia del *coasting* y de la criopreservación en la prevención del SHO. Se estudiaron 658 mujeres consideradas de alto riesgo por haber tenido algún día del ciclo un valor de E₂ ≥ 3.000 pg/ml. Cuarenta y tres pacientes cumplieron los criterios para ser incluidas en el grupo tratado con *coasting* y 59 en el grupo tratado con criopreservación de todos los embriones. Aunque ambos grupos tuvieron un número de folículos similares, la cantidad de ovocitos recuperados fue significativamente menor en el grupo de *coasting* (17,9 ± 6,1 vs 30,4 ± 12,5; *P* < 0,0001) y también fue menor el número de ovocitos maduros (14,8 ± 5,6 vs 24,3 ± 10,6; *P* < 0,0001). Ocurrieron dos cancelaciones en el grupo de *coasting*, ambas debidas a descensos significativos del E₂, mientras que en el grupo de criopreservación no hubo ninguna cancelación. El número de embriones con 2 pronúcleos fue menor en el grupo *coasting* (9,5 ± 5,7 vs 17,6 ± 9,0; *P* < 0,0001). Al considerar sólo la primera transferencia (embriones "frescos" en el grupo *coasting* y "congelados" en el grupo de criopreservados), la tasa de implantación fue 0,17 para el grupo de criopreservados y 0,29 para el grupo de *coasting* (*P* = 0,27). Sin embargo, el número de embriones transferidos fue mayor en el grupo de criopreservados (3,98 ± 1,47 vs 3,29 ± 1,64; *P* = 0,04), con lo cual la tasa de embarazo por ciclo iniciado fue la misma (37,3% en ambos grupos). En el grupo de criopreservación se observa una tendencia, aunque no significativa, a lograr mayores tasas de embarazos; este grupo parece tener un 30% más de chance de resultar en un embarazo que los ciclos de *coasting* (OR 1,3; 95% IC 0,6-2,8). La incidencia de SHO fue similar en ambos grupos (9,3% vs 6,8%).⁴⁵

En la última revisión de Cochrane respecto a la criopreservación como prevención del SHO se concluyó que "la información disponible es insuficiente para recomendar la criopreservación como una práctica de rutina".⁴⁶

Tabla 11. Estudios sobre criopreservación como estrategia de prevención de SHO.¹

Referencias	Diseño	Grupo control (n)	Factores de riesgo (n)	Embarazo con embriones descongelados	OHSS con criopreservación (versus control)	Comentarios
Amso et al. (1990)	Observacional	--	25 a 45 folículos, dolor abdominal (4)	100%/trsf.	10% moderado	--
Salat-Baroux et al. (1990)	Observacional	--	E2 4722 ± 1190 pg/ml día posterior a HCG (33)	27%/trsf.	3 % severo	--
Wada et al. (1991)	Retrospectivo observacional	Embarazo (49) y no embarazo (154)	NA (38)	--	18 % todos los grados sólo si E2 > 3500 pg/ml (18 y 4 %)	0 % si E2 < 3500 pg/ml; 1 con criopreservación
Wada et al. (1992b)	Retrospectivo observacional	--	E2 > 3500 pg/ml (78)	26%/trsf.	27 % todos los grados (8 % severo)	--
Wada et al. (1993c)	Retrospectivo observacional	Grupo histórico sin prevención (105)	E2 > 3500 pg/ml (136)	21%/trsf.	8.8 %, sólo 6 % severo (9.5%, 60 % severo)	71.8 % sobrevida de embriones???
Pattinson et al. (1994)	Retrospectivo	FIV general sin factores de riesgo (564)	E2 > 4086 pg/ml y > 50 folículos (69)	25.2%/trsf. 40%/paciente	1.4 % (1.8% severo)	84% sobrevida de embriones???, 14 % cancelados
Tiitinen et al. (1995)	Prospectivo	FIV general sin factores de riesgo (367)	E2 > 2724 pg/ml y/o > 20 ovocitos (33)	32.6%/trsf. 65.2%/paciente	4.3% moderado (versus 0.5 %)	22.7 % tasa implantación
Awonuga et al. (1996)	Retrospectivo controlado	E2 > 2724 pg/ml y/o > 15 ovocitos (52)	E2 > 2724 pg/ml y/o > 15 ovocitos (65)	17%/trsf.	3 % severo; 3 % moderado, (3.8% severo y moderado) NS	PR significativamente mayor en controles
Queenan et al. (1997)	Rrospectivo no controlado	--	E2 > 4500 pg/ml y/o > 15 ovocitos (15)	58%/trsf. 67 % parto/ paciente	13 % severo 13% moderado	--
Benavida et al. (1997)	Retrospectivo controlado	Grupo Coasting (22)	E2 > 3000 pg/ml (26)	25.6%/trsf.	7.6% (4.5%)NS	--
Ferraretti et al. (1999)	Prospectivo randomizado	E2 > 1500 pg/ml y > 15 ovocitos (67)	E2 > 1500 pg/ml y > 15 ovocitos (58)	35.4%/trsf. 48.3 % por paciente	0% (versus 6%)	--

NS no significativo, PR tasa de embarazo, Trsf transferencia de embriones, NA no disponible

Albúmina

Como se ha mencionado con anterioridad, el principal mecanismo fisiopatológico del SHO es el aumento de la permeabilidad vascular que resulta en un incremento del pasaje de líquido del espacio intravascular al extravascular. La administración de albúmina endovenosa (1 litro al 5% o 200 ml al 20%) en el momento de la captura de ovocitos parece disminuir la incidencia de SHO.⁴⁷

La utilidad teórica de la albúmina es aumentar la presión oncótica intravascular para evitar la salida de líquido y unirse a proteínas vasoactivas evitando que éstas puedan ejercer su acción.

En el año 2002 Cochrane publicó una revisión sistemática que incluye los resultados de 5 ensayos clínicos randomizados y controlados. En la revisión se concluye que la administración de albúmina reduce significativamente la incidencia de SHO severo (OR 0,28; 95% IC 0,11-0,73), el riesgo relativo fue 0,35 (95% IC 0,14-0,87) y la reducción del riesgo absoluta fue 5,5. Se estimó que en una de cada 18 mujeres en riesgo de desarrollar SHO severo tratadas con albúmina se puede evitar el síndrome. La revisión concluye que

"existe un beneficio claro en la administración de albúmina endovenosa en el momento de la captura de ovocitos para prevenir el SHO severo".⁴⁸

Estudios posteriores a la publicación de Cochrane arrojan resultados contrarios. El grupo de investigadores del Instituto Valenciano de Infertilidad publicó un estudio randomizado y controlado donde se evaluaron 976 mujeres en dos grupos, un grupo recibió tratamiento con albúmina (n = 495) y el otro no recibió tratamiento (n = 493). Se incluyeron a todas las pacientes en quienes se recuperaron más de 20 ovocitos. La incidencia de SHO severo y moderado fue similar en ambos grupos. La incidencia de hemoconcentración, alteración de la función hepática o renal a los 7 días de la recuperación ovocitaria no demostró diferencias significativas entre los dos grupos. Al considerar sólo las mujeres que desarrollaron SHO severo o moderado, no se observaron diferencias en cuanto a la administración previa de albúmina. Tampoco hubo diferencias significativas en el número de pacientes que requirió internación en ambos grupos.⁴⁹

El ensayo clínico randomizado y controlado

más reciente incluyó a 75 pacientes consideradas de alto riesgo para desarrollo de SHO. Las pacientes fueron randomizadas a recibir albúmina humana al 20% o solución isotónica de NaCl endovenosa inmediatamente después de la captura de ovocitos. Los resultados no mostraron diferencias significativas el desarrollo de SHO severo ($P = 0,59$), SHO severo de comienzo temprano ($P = 0,61$), SHO severo de comienzo tardío ($P = 1,0$), tasa de embarazo clínico por embrión transferido ($P = 0,54$) ni tasa de aborto del primer trimestre ($P = 0,35$).⁵⁰

El efecto beneficioso que pudiera tener la administración de albúmina debe balancearse con el riesgo de reacciones anafilácticas, fiebre e infección por priones o virus. Por mucho tiempo se ha creído que el tratamiento con albúmina aumenta la mortalidad; sin embargo, un meta-análisis publicado en el año 2001 que incluye 55 ensayos clínicos randomizados y controlados avala su seguridad.⁴²

Una alternativa al uso de albúmina es el empleo de una sustancia llamada solución de *hydroxyethyl starch* (HES). El HES es una solución coloide que puede reemplazar al plasma. Su empleo en la prevención del SHO ha sido evaluado en un estudio randomizado, controlado y doble ciego donde se demostró un efecto beneficioso significativo ($P = 0,031$).⁵¹ Otro estudio randomizó 250 pacientes en tres grupos que recibieron: placebo, albúmina y HES. No hubo diferencia significativa entre los tres grupos respecto del número de ovocitos captados, número de embriones transferidos ni tasas de embarazo ($P > 0,05$). No hubo ningún caso de SHO severo en los grupos de HES o albúmina, mientras que hubo 4 casos en el grupo placebo ($P < 0,05$). La incidencia de SHO moderado también fue significativamente menor en los grupos tratados que en el grupo placebo (4 pacientes en el grupo albúmina, 5 en el grupo HES y 12 en el grupo placebo; $P < 0,05$).⁵² El HES no está disponible en Argentina, pero en los países donde sí está disponible, parece ser una alternativa más segura y más barata que la albúmina humana para la prevención del SHO.

La infusión con dextran de bajo peso molecular en pacientes con hemoconcentración es más eficaz para el tratamiento de la hemoconcentración que la infusión de albúmina.⁵³

Agonistas del receptor de dopamina

La cabergolina, agonista del receptor de dopamina, está siendo evaluada actualmente en varios ensayos clínicos como medida preventiva para disminuir la incidencia del SHO. Manno y col realizaron un estudio para evaluar los efectos de la cabergolina en una población con riesgo aumentado de desarrollar SHO; reclutaron 20 pacientes consideradas de alto riesgo y se les administró cabergolina la tarde siguiente a la captación ovocitaria. En este estudio no se registró ningún caso de SHO en las pacientes tratadas.⁵⁴

El grupo del Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) en el año 2007 publicó un ensayo clínico randomizado doble ciego en mujeres ovodonantes con riesgo aumentado de SHO (> 20 folículos, > 20 ovocitos captados). Las voluntarias fueron randomizadas y 37 de ellas recibieron 0,5 mg/día de cabergolina, mientras que otras 32 recibieron placebo. Los comprimidos fueron administrados desde el día de la aplicación de hCG hasta el día 8 posterior a la misma. En el grupo tratado se observaron valores significativamente menores en el hematocrito ($P < 0,01$), la hemoglobina ($P = 0,003$) y menos ascitis ($P = 0,005$). La incidencia de SHO moderado fue de 20,0% en el grupo tratado y 43,8% en el grupo placebo ($P = 0,04$).⁵⁵

El mismo grupo de trabajo publicó en diciembre del 2007 un estudio retrospectivo diseñado para evaluar si el empleo de cabergolina como medida preventiva para disminuir la incidencia de SHO afecta los resultados de los procedimientos de reproducción asistida de alta complejidad. Treinta y cinco pacientes consideradas de alto riesgo tomaron una dosis diaria de 0,5 mg de cabergolina durante 8 días, comenzando el tratamiento el mismo día en que se les administró la hCG. Estas pacientes fueron comparadas con un grupo control tomado también en forma retrospectiva. Los autores reportaron que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de fertilización, implantación y embarazo. Ninguno de los recién nacidos presentó alteraciones que pudieran ser relacionadas con la droga.⁵⁶

Estudios en animales demostraron que en una forma dosis-dependiente la administración de agonistas del receptor de dopamina puede rever-

tir el aumento de la permeabilidad vascular dependiente del VEGF en forma específica.⁵⁷

Hasta el momento los agonistas del receptor de la dopamina no son empleados en forma rutinaria en ningún protocolo de fertilización asistida.

Sustitución de la hCG por análogos de GnRH para gatillar la ovulación

En la mayoría de los esquemas de inducción de la ovulación empleados actualmente se utiliza hCG para gatillar la ovulación y lograr la maduración folicular antes de realizar la captación de ovocitos. Esta hormona presenta características que la hacen similar a la LH, pero tiene mayor vida media; 24 horas contra los 60 minutos de vida media de la LH. Por otra parte, la gonadotropina coriónica presenta mayor afinidad por el receptor de LH y sus efectos intracelulares duran mayor tiempo.

Como ya se mencionó en el apartado de fisiopatología, la hCG es promotora del SHO y desencadena la cascada de eventos que provocan las manifestaciones clínicas propias del síndrome. La LH endógena raramente lo produce.

La dosis usualmente empleada de hCG es de 10.000 UI, pero se propuso que en pacientes de alto riesgo la dosis debería disminuirse a 5.000 UI. Esta disminución no alteraría los resultados reproductivos.¹

Existen numerosos estudios recientes, prospectivos y randomizados que evalúan la utilidad de los análogos de GnRH como una alternativa a la clásica hCG para gatillar la ovulación.

En España se realizó un estudio randomizado con ovodonantes voluntarias que fueron divididas en dos grupos: 30 de ellas fueron gatilladas con una dosis única de 0,2 mg de agonista y otras 30 con 250 mcg de hCG recombinante. Al comparar ambos grupos no se hallaron diferencias estadísticas significativas en el número de ovocitos recuperados, cantidad de ovocitos en metafase II (70% vs 76%), fertilizaciones (80% vs 65%), embarazos logrados por transferencias (55% vs 59%) y tasas de implantación (29% vs 32%). La duración de la fase lútea fue significativamente mayor en el grupo que recibió hCG recombinante. En este grupo fue de 13,63 ± 2,12 días, mientras que en el grupo de agonistas fue de 4,16 ±

0,70 días. La incidencia de SHO también fue mayor en el grupo de hCG (5/30), en el otro grupo que recibió agonistas no se registró ningún caso de SHO.⁵⁸ De este trabajo se concluye que el empleo de agonistas de GnRH para gatillar la ovulación no afecta las tasas de implantación y logra una maduración ovocitaria adecuada.

Los análogos también son una buena opción para gatillar a las pacientes con alta respuesta folicular durante la inducción de la ovulación. Un estudio retrospectivo realizado en el 2006 evaluó la utilidad de los agonistas de GnRH vs hCG para gatillar la ovulación en pacientes con síndrome de ovario poliquístico o con alta respuesta folicular en estímulos anteriores. Los resultados fueron que la tasa de implantación (38,6% vs 45,1%), los embarazos clínicos (69,6% vs 60,9%) y la tasa de partos (62,5% vs 56,5%) fueron similares en ambos grupos, no hallándose diferencias estadísticas significativas. Sólo se reportó un caso de SHO moderado en el grupo de hCG y ningún caso en el grupo que recibió análogos.⁵⁹

Si bien estos resultados son alentadores, hacen falta estudios clínicos prospectivos randomizados y doble ciego antes de poder asegurar que los agonistas son más efectivos que la hCG en este grupo de pacientes que presentan alto riesgo para desarrollar SHO.

En enero del 2008 Engmann y col publicaron un ensayo clínico randomizado donde incluyeron 66 pacientes con alto riesgo de tener SHO (pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos, con ovarios poliquísticos en las ecografías y con antecedente de alta respuesta en ciclos anteriores). Se utilizaron dos esquemas de inducción: el grupo en estudio fue tratado con antagonistas de GnRH y gatillado con agonistas, y el grupo control recibió agonistas de GnRH y fue gatillado con hCG. Ninguna de las pacientes en el grupo de estudio desarrolló SHO, mientras que la incidencia del síndrome en el grupo control fue del 31%. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de implantación, de embarazo clínico, ni de embarazos en curso entre ambos grupos.⁶⁰

Una revisión reciente de febrero de 2008 que analiza todos los ensayos clínicos randomizados y controlados sobre agonistas de GnRH para gatillar la ovulación publicada en los últimos cuatro años, concluye que "los ensayos clínicos rando-

mizados y controlados fuertemente apoyan la idea de que el empleo de agonistas para gatillar la ovulación puede eliminar el SHO. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar cuál es el esquema óptimo para el soporte de la fase lútea luego de gatillar con agonistas".⁶¹

Conclusión

El SHO es un efecto adverso que puede presentarse durante los tratamientos de inducción de la ovulación. Si bien la mayoría de las veces es de curso clínico leve, puede llegar a ser fatal en los casos más severos. La base fisiopatológica del síndrome radica en un aumento de la permeabilidad vascular con pérdida del líquido intravascular. Aparentemente mayores concentraciones de VEGF y, en segunda instancia, la activación del sistema renina angiotensina y las citoquinas ováricas, parecen causar la alteración endotelial. Todo este sistema, gatillado por la administración de hCG, genera las consecuencias clínicas del síndrome.

Desafortunadamente, por el momento, no existe un tratamiento completamente efectivo para el manejo de esta patología. Si bien los ensayos clínicos publicados que evalúan el uso de agonistas del receptor de dopamina son muy alentadores, todavía no se recomienda su uso rutinario durante la estimulación ovárica, así como tampoco se recomienda el empleo rutinario de albúmina durante la captura de ovocitos o inmediatamente posterior a la misma. Por otra parte, la cancelación del ciclo, que parece ser una de las estrategias más efectivas, implica un alto costo económico y emocional que pocas veces la pareja está dispuesta a afrontar. En la actualidad el empleo del *coasting* menor de cuatro días y los protocolos de estimulación con antagonistas de GnRH y "gatillamiento" con análogos de GnRH parecen ser dos de las opciones más valiosas para la prevención del SHO.

Por el momento, mantener un bajo umbral de sospecha diagnóstica para reconocer rápidamente la paciente en riesgo y los signos y síntomas tempranos del síndrome; y aplicar aquellas medidas que demostraron ser útiles en los ensayos clínicos bien diseñados, son los dos pilares más importantes en la prevención y el tratamiento de estas pacientes.

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. Avelillas JF et al. Ovarian hyperstimulation syndrome. Crit Care Clin 2004;20(4):679-695.
3. Mathur y col Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. 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 follicles-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. Avelillas 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, Raziel 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 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 invitro 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, Remohí 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 cotreatment 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.