

VIII. Prevención, diagnóstico temprano y tratamiento del síndrome de hiperestimulación ovárica

1.0 CONCEPTO

El síndrome de hiperestimulación ovárica es una situación clínica resultado casi en su totalidad de las técnicas y procesos aplicados en reproducción asistida, y es una de las complicaciones más temidas en este ámbito, siendo por tanto de vital importancia la comprensión de su fisiopatología, así como el diagnóstico y tratamiento adecuado del mismo.

2.0 SINOPSIS

2.1 Objetivos

Revisar la evidencia disponible y proveer recomendaciones que permitan establecer medidas de prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica controlada, así como el tratamiento adecuado del mismo.

2.2 Resultados

Evaluar el mejor abordaje diagnóstico y terapéutico del síndrome de hiperestimulación ovárica.

2.3 Evidencia

Se investigó en las bases de datos de Medline, MDconsult, Cochrane y Ovid en busca de los artículos publicados hasta agosto del 2010, sobre los temas relacionados con el diagnóstico y tratamiento del síndrome de hiperestimulación ovárica.

2.4 Criterios de evidencia

La evidencia obtenida se revisó y evaluó y se emitieron recomendaciones generales y específicas al respecto.

2.5 Beneficios, daños y costos

La aplicación de las recomendaciones en esta guía debe generar como resultados estrategias adecuadas de diagnóstico, prevención y tratamiento para el síndrome de hiperestimulación ovárica.

3.0 RECOMENDACIONES CONCRETAS

La calidad de las pruebas que figuran en este documento han sido evaluados mediante los criterios de evidencia contemplados en el informe de la “Canadian Task Force on Preventive Health Care”.

3.1 La medición de hormona antimülleriana basal y en el día de disparo de hCG puede ser utilizada de manera efectiva para predecir el síndrome de hiperestimulación ovárica. (I-A)

3.2 El síndrome de hiperestimulación ovárica es dependiente del uso de hCG durante la estimulación ovárica controlada ya que no aparece sin éste y es mediado por factores con actividad vasoactiva, incluido el VEGF. (I-B)

3.3 Los agonistas de dopamina (cabergolida) reducen la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica moderado-severo y son fármacos seguros, con beneficios comprobados en esta patología. (I-A)

3.4 Los agonistas de dopamina no han demostrado alterar las tasas de embarazo en los ciclos de reproducción asistida. (I-A)

3.5 La criopreservación de embriones y transferencia en ciclo subsecuente, es un método adecuado de prevención de síndrome de hiperestimulación ovárica y no afecta la tasa de embarazo resultante. (II-1B)

3.6 Los agonistas de GnRH para los pasos finales de maduración ovocitaria pueden prevenir casi com-

pletamente el síndrome de hiperestimulación ovárica, llegándose a presentar algunos casos esporádicos del mismo. (II-2A)

- 3.7 La administración intravenosa de albúmina al momento de la captura ovular en pacientes con alto riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica no genera diferencia en hospitalización, necesidad de paracentesis u otras complicaciones. (I-C)
- 3.8 En la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica se recomienda el uso de progesterona para soporte de fase lútea y no utilizar hCG para dicho fin. (I-A)
- 3.9 La técnica de *coasting* no elimina el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica pero pudiera reducir la incidencia y severidad del mismo; sin embargo, no existe suficiente evidencia para la evaluación de esta estrategia. (III-A)
- 3.10 La reducción en la dosis de hCG utilizada en los protocolos de hiperestimulación ovárica controlada no genera beneficio en la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica. (II-3D)
- 3.11 En pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica severo debe utilizarse anticoagulación profiláctica, en la que se ha recomendado heparina de bajo peso molecular 40 mg dos veces al día durante periodos variables hasta de 21 días. (III-L)
- 3.12 La LH aparentemente disminuye de manera eficaz el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica; sin embargo, el pronóstico reproductivo se empondece. (I-C)
- 3.13 Los corticoides tienen resultados confusos en la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica, pueden ser eficaces si se indican en etapas tempranas del síndrome (II-2A)

4.0 INTRODUCCIÓN

El síndrome de hiperestimulación ovárica, representa una de las complicaciones más serias de las técnicas de reproducción asistida, y resulta de una respuesta exagerada a las gonadotropinas utilizadas en la inducción de la ovulación, con los agravantes de ser casi en su totalidad de origen iatrogénico, resultado de un procedimiento electivo, que

genera hasta un 1.9% de tasa de hospitalización, e inclusive con probabilidad de derivar en complicaciones mortales.

Este síndrome fue descrito de manera inicial en 1943, con las primeras pruebas clínicas de gonadotropinas para inducción de ovulación, y se reportó el primer caso fatal en 1951. Desde entonces se ha hecho un gran avance en investigación en esta patología, en su diagnóstico, tratamiento, prevención y fisiopatología, y se ha observado un aumento de los casos del mismo dado el incremento en la cantidad de pacientes que solicitan procedimientos de reproducción asistida de alta y baja complejidad de manera anual.

La prevalencia de síndrome de hiperestimulación ovárica es baja, siendo reportada en ciclos de hiperestimulación ovárica de 8.4 a 23% en variedad leve, y solamente de 0.2 a 5% en su variedad severa con una mortalidad calculada entre 1/450,000 y hasta 1 /50,000 pacientes.

Existen dos formas de clasificar al síndrome, de acuerdo con el tiempo de aparición o con la severidad del mismo. En cuanto a la temporalidad la forma más común es la aguda, que sucede pocos días después del estímulo con hCG (3-9 días) y tiende a ser más leve, pudiendo ocurrir también una forma tardía posterior a los primeros 10 días, resultado del pico de hCG producido por la implantación del embrión en desarrollo, o de la administración de hCG exógena como soporte de fase lútea.

La clasificación basada en la severidad del síndrome ha sufrido varias modificaciones, desde la realizada por Rabau (1967) hasta la actualidad, siendo relevantes clínicamente las variedades leve, moderada, severa y potencialmente mortal.

En la variedad leve podemos encontrar dolor abdominal leve, discreto aumento de peso, náusea, vómito o diarrea. En el moderado se observa ascitis, hemoconcentración leve y leucocitosis leve. En grados severos se pueden sumar a esta ecuación pericarditis, derrame pleural, hipovolemia, alteraciones hidroelectrolíticas y hemoconcentración severa. Ya en el grado de hiperestimulación ovárica potencialmente mortal, observamos falla hepatorrenal, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda, hemorragia derivada de ruptura ovárica y tromboembolismo.

La piedra angular en el tratamiento de esta patología debe ser la prevención de la misma, tomándose en cuenta los factores de riesgo conocidos para su desarrollo, como edad (menos de 35 años), bajo índice de masa corporal,

síndrome de ovarios poliquísticos, estradiol sérico elevado (>3500), síndrome de hiperestimulación ovárica previo, gran número de folículos en desarrollo (captura de más de 14 ovocitos), protocolo con agonistas de GnRH y embarazo en el ciclo de riesgo.

Es de vital importancia el tratamiento interdisciplinario e intensivo de estas pacientes, ya que pueden tener complicaciones potencialmente mortales, como insuficiencia renal, multiorgánica, tromboembolismo, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda, y otras, de las cuales se hablará más adelante en este texto.

5.0 CONSIDERACIONES GENERALES Y PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de hiperestimulación ovárica es la complicación más grave encontrada en los procedimientos de reproducción asistida, y la mejor herramienta con que contamos es la prevención.

Es decisivo conocer la fisiopatología del padecimiento, así como las maniobras preventivas que se pueden tomar en caso de riesgo de presentarla, ya que plantea un desafío clínico al especialista en reproducción y al equipo interdisciplinario que requiere su tratamiento.

6.0 CONDICIONES ESPECÍFICAS DEL SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA

6.1 Fisiopatología

A pesar de la gran cantidad de estudios en este tema, al momento contamos aún con un conocimiento incompleto de la fisiopatología del síndrome dada la complejidad del mismo.

Sabemos que los datos cardinales implican el crecimiento ovárico desmedido, resultado de la estimulación, y la sobreproducción hormonal resultante, que incluye factores vasoactivos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), citocinas, angiotensinas y otros que condicionan un aumento de la permeabilidad vascular y por lo tanto secuestro de líquido hacia el tercer espacio, con las alteraciones hemodinámicas e hidroelectrolíticas resultantes que pueden conllevar a falla multiorgánica y extravasación masiva en los casos severos.

La gonadotropina coriónica humana juega un factor central en el desarrollo del síndrome, dado que en su variedad severa puede ser casi totalmente prevenido deteniendo el estímulo de hCG para ovulación.

Dado que la hCG no tiene actividad vascular, su papel en la patología parece ser regulado por un mediador con efectos vasculares, entre los que se ha postulado como principal el VEGF, que juega un papel integral en la función fisiológica ovárica, desde el desarrollo de folículos antrales hasta la función del cuerpo lúteo e inclusive correlaciona con la severidad del mismo. Esta molécula se expresa en los ovarios humanos, y se ha observado aumento de las concentraciones de mRNA para el mismo una vez que se administra hCG, estimulándose la formación de neovascularización y aumento de la permeabilidad vascular, que implican una reducción del gradiente coloidosmótico, que favorece extravasación hacia el tercer espacio.

6.2 Prevención

6.2.1 Factores predictivos

Se han estudiado múltiples abordajes para la predicción del desarrollo de síndrome de hiperestimulación ovárica y por tanto para la prevención del mismo; sin embargo, los resultados han sido limitados en este ámbito y no contamos aún con alguna medida confiable para predicción del total de los casos. Los factores de riesgo como se mencionó incluyen edad, bajo índice de masa corporal, síndrome de ovarios poliquísticos, estradiol sérico elevado, síndrome de hiperestimulación ovárica previo, desarrollo multifolicular y uso de agonistas de GnRH.

La cuenta basal de folículos antrales se ha propuesto como un marcador probable para el desarrollo de síndrome de hiperestimulación ovárica, tomándose como punto de corte una cuenta total de más de 14, pudiendo predecir hiperestimulación con una sensibilidad de 0.82 y especificidad de 0.89.

Un marcador postulado recientemente y con buenas posibilidades en esta patología lo constituyen las concentraciones de hormona antimülleriana (AMH), tanto para predicción de síndrome de hiperestimulación ovárica como para reserva ovárica. Se ha observado que constituye un mejor marcador que otros como FHS, inhibina B y cuenta de folículos antrales, proponiéndose un nivel de corte de 3.36 ng/mL como predictivo de síndrome de hiperestimulación ovárica (sensibilidad 90.5%, especificidad 81.3%).

6.2.2 Coasting

La técnica de *coasting* consiste en suspender la estimulación de gonadotropinas y retrasar la administración de

hCG hasta que las concentraciones de estrógeno lleguen a meseta o disminuyan. Esta técnica no elimina el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica en pacientes de alto riesgo pero puede reducir la incidencia y severidad de la condición. La evidencia científica en esta técnica es limitada, por lo que no se puede recomendar para este fin.

6.2.3 Agonistas de la dopamina

La razón de utilizar este grupo de fármacos es que se observa reversión del aumento de la permeabilidad vascular inducida por las gonadotropinas, acción mediada por el Dp-r2.

Recientemente se evaluó la cabergolida de manera intensiva en la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica, que resultó ser efectiva para disminuir la incidencia del mismo sin afectar las tasas de embarazo o los desenlaces reproductivos, por lo que se considera recomendable prescripción en pacientes con riesgo de llegar a padecer esta afección.

La administración de cabergolida debe iniciarse después de la inyección de hCG, en dosis sugeridas de 0.5 mg al día durante ocho días.

6.2.4 Albúmina y expansores de plasma

La albúmina puede generar el bloqueo de agentes vasoactivos responsables del desarrollo de síndrome de hiperestimulación ovárica, facilitando su remoción de la circulación. Así mismo, aumenta la presión osmótica plasmática, y de esta manera facilita mantener el volumen intraplasmático. La evidencia a este respecto es deficiente, y no es posible recomendarla al momento. Se han utilizado con esta misma finalidad expansores de plasma como hidroxietil almidón; sin embargo, con estudios concluyentes al respecto.

6.2.5 Agentes sensibilizantes a la insulina

Se ha propuesto la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria como un factor implicado en la fisiopatología de la disfunción ovárica y el hiperandrogenismo relacionado con el síndrome de ovarios poliquísticos. Se han propuesto diversos agentes de este tipo para la prevención de síndrome de hiperestimulación ovárica, entre ellos las tiazolidenedionas, como la ciglitazona, que disminuye significativamente la producción de VEGF en células de granulosa *in vitro*; sin embargo, se requiere de más estudios controlados y en situaciones

clínicas para emitir recomendaciones a este respecto. Otro fármaco estudiado en este ámbito es la metformina; sin embargo, no ha demostrado un efecto positivo en la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica.

6.2.6 Uso de ciclos con antagonistas de GnRH y sustitución de hCG con agonistas para maduración ovular

En ciclos de FIV-TE con antagonistas de GnRH, la administración de un bolo de agonista de GnRH genera un incremento súbito y brusco de gonadotropinas (LH y FSH), que es equiparable al pico gonadotrópico de medio ciclo, estimulando la maduración ovocitaria, y disminuyendo el desarrollo de síndrome de hiperestimulación ovárica moderada-severa, siendo una de las estrategias más efectivas en la prevención de la enfermedad.

6.2.7 Criopreservación

Otra posibilidad de tratamiento es la progresión normal del ciclo de FIV-TE hasta la captura ovocitaria, seguida de la fertilización ovocitaria y la criopreservación de embriones para poder transferirlos en un ciclo subsiguiente cuando no se tenga riesgo de hiperestimulación.

La mayor desventaja y preocupación con este abordaje, es la menor tasa de embarazo reportada habitualmente al utilizar embriones congelados al compararla con la de embriones “en fresco”. Otro aspecto importante lo constituye la necesidad de generar un nuevo ciclo para la transferencia, que inclusive pudiera requerir de estimulación endometrial.

6.3 Tratamiento

La parte fundamental del tratamiento consiste en lograr un adecuado balance hidroelectrolítico, previniendo la progresión de la enfermedad, y evitando las complicaciones potenciales del síndrome. Debe mantenerse una perfusión adecuada de manera que se evite la aparición de falla renal o a otros niveles.

Los pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica leve pueden manejarse de manera ambulatoria con analgésicos orales, hidratación u monitoreo de la progresión del síndrome. Las formas moderadas habitualmente remiten en 2 a 3 semanas; sin embargo, pueden evolucionar a formas severas.

En el tratamiento del síndrome en grado severo deben evitarse las revisiones pélvicas por el riesgo de ruptura de quistes ováricos y hemorragia. Dentro del tratamiento

de este grupo de pacientes es decisivo asegurar la estabilidad hemodinámica y respiratoria como primer paso, debe monitorearse la presión venosa central y tener un control estricto de líquidos, así como monitoreo continuo hidroelectrolítico. Debe mantenerse un volumen circulante adecuado, y procurar la movilización de líquidos desde el tercer espacio hacia el espacio vascular.

Una de las complicaciones más temidas de la patología y que puede ocurrir a pesar de la terapia apropiada y derivar en complicaciones mortales lo constituyen los eventos tromboembólicos que se pueden presentar hasta en 10% de las pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica severo. La anticoagulación debe ser llevada a cabo de manera rutinaria en esas pacientes, se ha sugerido el uso de heparina de bajo peso molecular en dosis de 40 mg cada 12 horas, manteniendo este tratamiento por 2 a 3 semanas.

Puede requerirse paracentesis descompresiva para el tratamiento de estas pacientes. Hasta el momento es controvertido el uso de esta técnica, en su mayoría se utiliza solamente para alivio sintomático de la ascitis a tensión; sin embargo, se ha propuesto su uso para disminuir la cantidad de moléculas proinflamatorias y vasoactivas y de esta manera incidir en el desarrollo del síndrome. Otro abordaje que se ha realizado en este aspecto es el de realizar reposición de este líquido de ascitis previo filtrado del mismo; sin embargo, no se cuenta con estudios de diseño adecuado para la evaluación de esta intervención.

Pueden presentarse durante la historia natural de la enfermedad picos febriles, llegando a representar hasta el

83% de los pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica severo; sin embargo, en 70% de los casos no es posible identificar un agente infeccioso, y son secundarios a la liberación de citocinas plasmáticas, incluidas IL-1, IL-6, IL-8 y TNF α .

7.0 CONCLUSIÓN

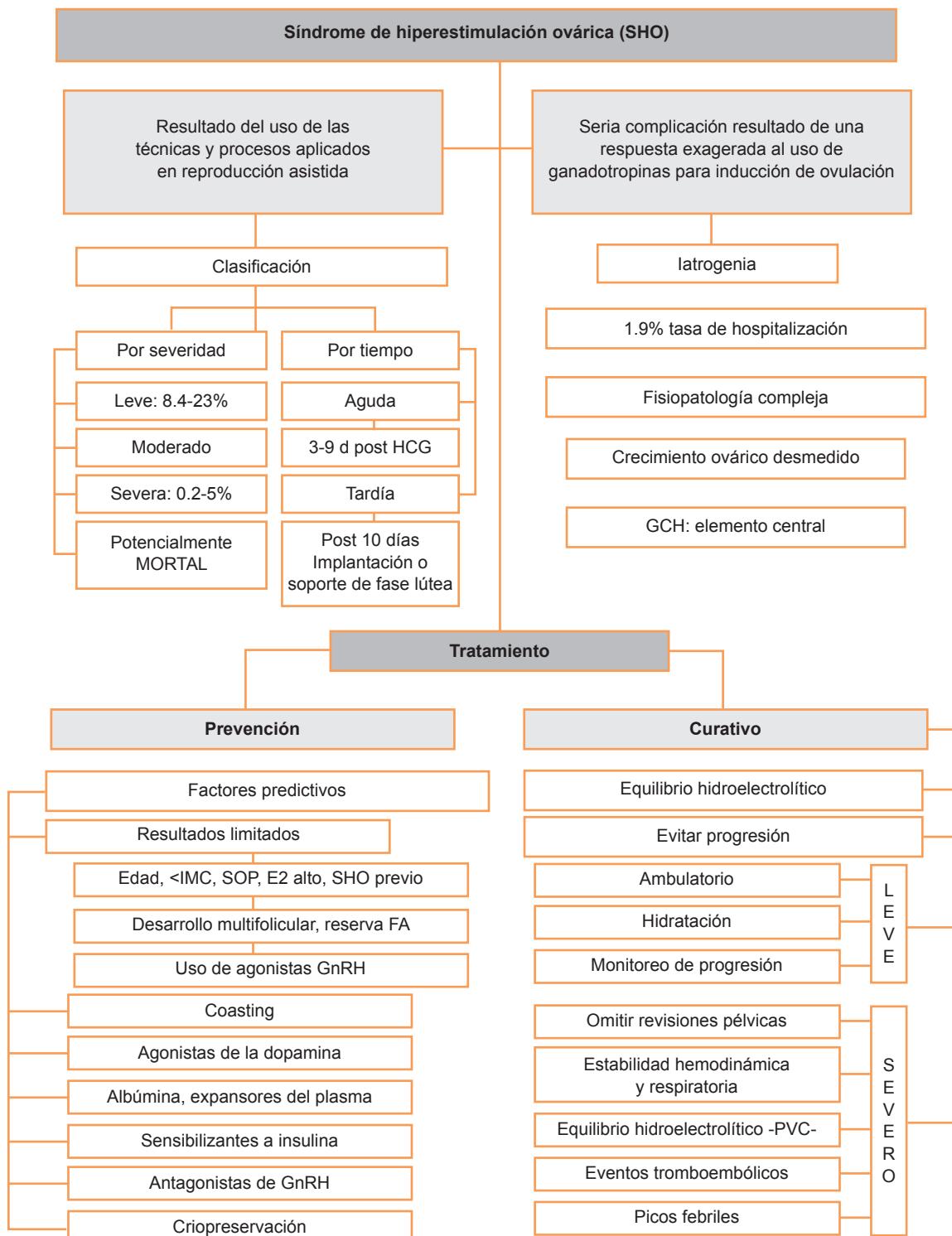
El síndrome de hiperestimulación ovárica es una complicación severa y potencialmente mortal de las técnicas actuales de reproducción asistida. Se requiere de mayor investigación en la fisiopatología de la enfermedad, ya que al momento aún no tenemos un conocimiento completo de la misma.

El mejor abordaje en la patología es evitar su aparición, con un buen control de los ciclos de hiperestimulación ovárica controlada, basado en el conocimiento de los factores de riesgo de nuestras pacientes y en la individualización y seguimiento estrecho del caso específico.

Al contar con evidencia de la posibilidad de desarrollo del mismo, se deben tomar medidas precautorias para intentar evitar su aparición o cuando menos disminuir su severidad, entre las más aceptadas al momento se incluyen los agonistas de la dopamina y la criopreservación con transferencia en ciclo ulterior.

Por último el tratamiento de esta patología debe ser interdisciplinario, con seguimiento y monitoreo estrecho de las pacientes, siempre con la intención de evitar la progresión del mismo hacia los grados mayores de severidad.

8.0 RESUMEN ESQUEMÁTICO



9.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Budev M, Arroliga A, Falcone T. Ovarian hyperestimulation syndrome. *Crit Care Med* 2005;33(10): S301-S306.
2. Jakimiuk A, Fritz A, Grzybowski W, Walecka I, Lewandowski P. Diagnosing and management of iatrogenic moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in clinical material. *Folia Histochem Cytobiol* 2007;45(1):105-108.
3. Grossman L, Michalakis G, Browne H, Payson M. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome. *Fert & Ster* 2009.
4. Humaidan P, Quartrolo J, Papanikolaou E. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fert & Ster* 2010.
5. Pau E, Alonso-Muriel I, Gómez R, Novella E, Ruiz A, et al. Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 may determine the onset of early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Rep* 2006;21(6):1453-1460.
6. Lee T, Liu C, Huang C, Wu Y, Shih Y, et al. Serum anti-müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Rep* 2008;23(1):160-167.
7. Busso C, Fernández Sánchez M, García-Velasco J, Landeras J, Elkin A. The non-ergot derived dopamine agonist quinagolide in prevention of early ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hum Rep* 2010;25(4):995-1005.
8. Álvarez C, Martí-Bonamí L, Novella-Maestre E, Sanz R, Fernández-Sánchez M. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2931-2937.
9. Bodri D, Guillén J, Trullenque M, Schwenn K, Esteve C, et al. Early ovarian hyperstimulation syndrome is completely prevented by gonadotropin releasing- hormone agonist triggering in high risk oocyte donor cycles: a prospective, luteal-phase follow-up study. *Fert & Ster* 2010;93(7):2418-2420.
10. Shah Divya, Menon K, Cabrera L, Vahrtian A, Kavoussi S, et al. Thiazolidinediones decrease vascular endothelial growth factor (VEGF) production by human luteinized granulose cells in vitro. *Fert & Ster* 2010; 93(6):2042-2047.
11. Fitzmaurice G, Boylan C, McClure N. Are pregnancy rates compromised following Embryo Freezing to prevent OHSS? *Ulster Med J* 2008;77(3):164-167.
12. Scott E, McLoughlin L, Genton M, Walsh D, Coull G, Walsh A. Ovarian hyperstimulation syndrome and prophylactic human embryo cryopreservation: analysis of reproductive outcome following thawed embryo transfer. *J Ovarian Res* 2008;1:7.
13. Smith L, Hacker M, Alper M. Patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome can be managed safely with aggressive outpatient transvaginal paracentesis. *Fert & Ster* 2009;92(6):1953-1959.