



## Síndrome de hiperestimulación ovárica: tromboembolismo pulmonar en el embarazo

Paola Rocío Becerril-Rodríguez,\* Marco Polo Ochoa-Contreras,\* María Teresa Yoguez,\* Fabiola Fragozo-Sandoval\*

### RESUMEN

**Introducción:** La tasa de recién nacidos vivos concebidos mediante reproducción asistida en Estados Unidos es superior a 1%. Estas técnicas se asocian a complicaciones maternas, entre las cuales se encuentra el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) con una incidencia de 1-5% por ciclo de fertilización *in vitro* (FIV). El tromboembolismo pulmonar (TEP) continúa siendo una causa importante de mortalidad materna asociada al fracaso en la obtención de diagnóstico. Nuestro objetivo con esta presentación de caso es identificar estos padecimientos y aplicar tratamiento precoz para OHSS y TEP, ya que los cambios fisiológicos propios de esta condición, en los que se incluyen cambios cardiovasculares y de coagulación, pueden llevar a un subdiagnóstico. **Caso clínico:** Mujer de 37 años, cuarta gesta, tres cesáreas, con antecedente de fertilización *in vitro* (FIV) acude con un padecimiento de 15 días de evolución caracterizado por dolor en miembro pélvico derecho EVA 7/10, el ultrasonido Doppler reveló trombosis de vena poplítea y flujo parcial y se agregó disnea leve ocasional. Posterior a cuatro horas de estancia muestra disnea súbita New York Heart Association (NYHA) IV, clase D, oliguria y paro cardiorrespiratorio. **Conclusiones:** Prevenir, reconocer a tiempo y adoptar las medidas terapéuticas o preventivas descritas marcan la diferencia en la conservación de la salud de la paciente, la forma más grave del OHSS puede complicarse con trastornos sistémicos múltiples, las pacientes con estas manifestaciones deben ser vigiladas en una Unidad de Cuidados Intensivos.

**Palabras clave:** Tromboembolismo pulmonar, síndrome de hiperestimulación ovárica, embarazo, complicaciones obstétricas graves.

### ABSTRACT

**Introduction:** The rate of live births that are conceived through assisted reproduction in the United States of America (USA) is greater than 1%; these techniques are associated with maternal complications, including ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS); presenting an incidence of 1-5% per cycle of *in vitro* fertilization (IVF). Pulmonary thromboembolism (PTE) continues to be an important cause of maternal mortality, associated with failure to obtain the diagnosis. Our objective with this case report is to identify these conditions and to carry out early treatment of OHSS and PTE; since the physiological changes of this condition, in which cardiovascular and coagulation changes are included therefore, physicians may lead to an underdiagnosis. **Case report:** 37 year old female, G4, C3 with antecedent of *in vitro* fertilization (IVF); initiates current 15-day evolution of pain in right pelvic limb with visual analogue scale (EVA) 7/10; Doppler ultrasound: popliteal vein thrombosis, and partial flow. Adding, occasional mild dyspnea. After four hours, the patient presents with New York Heart Association (NYHA) IV dyspnea, class D, oliguria and cardiorespiratory arrest, which is reversed. **Conclusions:** Preventing, recognizing in time and adopting the therapeutic or preventive measures described make the difference to preserve the health of patients, the most serious form of OHSS can be complicated by multiple systemic disorders, these manifestations should be monitored in an Intensive Care Unit.

**Key words:** Pulmonary thromboembolism, ovarian hyperstimulation syndrome, pregnancy, serious obstetric complications.

\* Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, México.

Recibido: 02/03/2017. Aceptado para publicación: 12/03/2017.

## INTRODUCCIÓN

La evaluación de la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) ha sido subestimada por el amplio universo de clasificaciones clínicas y los diferentes operadores independientes. Se reporta de 3 a 6% y de 0.1 a 2% en los casos moderados y severos, respectivamente.<sup>1,2</sup>

En este síndrome el fenómeno cardinal es el aumento de la permeabilidad capilar, la cual induce el desplazamiento de líquido y proteínas del espacio intravascular al tercer espacio. El principal agente es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) de origen folicular, aunque también otros factores están implicados: IL-6, cascada de renina-angiotensina, prostaglandinas, sistema de quinina-callicreína y estradiol.<sup>1-3</sup>

Estos mediadores se liberan tras la luteinización masiva de los folículos provocada por la hormona gonadotropina coriónica (hCG).<sup>4</sup>

El VEGF folicular tiene tres acciones principales que favorecen el aumento de la permeabilidad capilar, siendo un potente promotor de neoangiogénesis al alterar la funcionalidad e integridad de la pared vascular y propiciar cambios en las fibras intercelulares de actina.<sup>5</sup>

Lo anterior puede ser resultado ya sea de la producción de hCG exógena o de la hCG que produce un embrión implantado, lo que marca la diferencia entre OHSS temprano y tardío.

Todas las mujeres sometidas a un tratamiento de fertilidad tienen riesgo de sufrir OHSS.<sup>5</sup>

Dentro de estos factores los más importantes son:

- Edad joven (menos de 30 años), pues en esta edad hay mejor respuesta a las gonadotropinas.<sup>1</sup>
- Bajo índice de masa corporal.<sup>1</sup>
- El síndrome de ovario poliquístico (SOP), hiperandrogenismo, hiperinsulinismo y el cociente LH/FSH > 2 son condiciones que predisponen a la respuesta exagerada.<sup>2</sup>
- Niveles elevados de concentración de estradiol inmediatamente antes de la administración de la hCG.<sup>1,5</sup>
- Formación de número elevado de folículos de tamaño intermedio (10-14 mm).<sup>1</sup>
- Instauración del embarazo (mayor riesgo si éste es múltiple).
- Uso de hCG como soporte de fase lútea en lugar de progesterona.<sup>1,2,4</sup>

La enfermedad tromboembólica (ETE), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), es una de las principales causas de morbilidad materna en los países desarrollados.<sup>6</sup>

La TVP ocurre con la misma frecuencia en los tres trimestres del embarazo y postparto (principalmente lado izquierdo en 85%). La TEP es más frecuente en el postparto (de tres a siete días después del inicio de la trombosis venosa y puede ser fatal una hora después del inicio de los síntomas en 10% de los casos).<sup>7</sup>

La tromboembolia pulmonar masiva se asocia a alta mortalidad materna y fetal posterior a la primera hora del evento debido a la hipotensión sostenida (PA sistólica < 90 mmHg durante al menos 15 minutos).<sup>7,8</sup>

Su repercusión hemodinámica dependerá del estado cardiopulmonar previo de la paciente, de la migración de trombos y de la magnitud de la obstrucción. La mayoría de casos de TEP asociados al embarazo se manejan con heparina, en el caso de que la TEP sea masiva puede presentarse con hipoxemia persistente a pesar de las medidas de anticoagulación y de resucitación que constituyen una parte significativa de las muertes maternas.<sup>2,6,9</sup>

## CASO CLÍNICO

Mujer de 37 años de edad, cuarta gesta, tres cesáreas, con antecedente de fertilización *in vitro* (FIV) presenta hoja de referencia que menciona transferencia de dos embriones y embarazo múltiple de ocho semanas, no se especifica tratamiento de estimulación ovárica. Inicia padecimiento actual de 15 días de evolución con dolor en miembro pélvico derecho con escala de EVA 7/10 que se exacerba a la deambulación y cede al reposo, por lo que acude a hospital de segundo nivel donde se le realiza ultrasonido Doppler: miembro pélvico derecho con trombosis, recanalización parcial del tercio proximal de vena femoral superficial, amplia trombosis de vena poplítea y flujo parcial. Se inicia tratamiento con heparina de bajo peso molecular, posterior al mismo se agrega disnea leve ocasional acompañada de vértigo, por lo que es valorada por medicina interna, se detectan pulsos débiles en miembros pélvicos y se le envía a nuestra institución donde es ingresada para valoración y manejo.

Posterior a cuatro horas de estancia presenta disnea súbita New York Heart Association (NYHA) IV, clase D, oliguria y paro cardiorrespiratorio, el cual se revierte. Se indica ventriculografía derecha, angiografía pulmonar y tromboectomía, con diagnóstico de tromboembolia pulmonar masiva complicada con choque cardiogénico, la paciente sufre nuevamente paro cardiorrespiratorio irreversible que finaliza en fallecimiento.

Laboratorios: leucocitos: 17.89/mm<sup>3</sup>, hemoglobina: 12 g/dL, hematocrito 34%, transaminasa glutámico oxalacética (TGO) 273 U/L, alanina-aminotransferasa (TGP)

307 U/L, Cr 0.87 U/L, la hormona gonadotropina coriónica (subunidad beta-HCG) 22 235 UI/m.

A su ingreso se realizó ultrasonido transvaginal (Cuadro 1) en el que se observa gestación de alto orden fetal: embarazo gemelar bicorial biamniótico (Figura 1). También se identifica segundo saco gestacional con embrión sin FCF (Figura 2), quiste anexial derecho de 6.90 x 5.87 x 4.60 cm, vol. 97.50 mL (Figura 3) así como líquido libre (Figura 4).

## DISCUSIÓN

La incidencia de TEP en México es de 4.7 casos por 10,000 consultas obstétricas y la mortalidad reportada por esta causa es de 6.6%.<sup>9</sup>

El puerperio es el momento de mayor riesgo, 80% de los eventos se producen en las primeras tres semanas después del parto.<sup>10</sup>

En la mayoría de las veces el OHSS se resuelve en 8-10 semanas y en menos de 1% de los casos se produce un tromboembolismo que determina la muerte.<sup>1,10</sup>

### Cuadro 1. Ultrasonido transvaginal Hospital Juárez de México.

- Saco 1: Diámetro longitudinal: 39.4 mm 9.2 semanas de gestación
- Embrión A: Longitud cefalocaudal: 20.1 mm para 8.3 semanas de gestación. Saco vitelino de 8.2 mm. Frecuencia cardíaca fetal: 177 al modo M
- Embrión B: Longitud cefalocaudal: 18.9 mm para 8.2 semanas de gestación. Saco vitelino 2 mm. Frecuencia cardíaca fetal: 193 y 191 latidos por minuto al modo M y D Doppler
- Saco 2: Diámetro longitudinal: 18.4 para 6.5 semanas de gestación
- Embrión C: Longitud cefalocaudal de 3.6 mm para 6.2 semanas de gestación

Respecto a los factores anticoagulantes durante el embarazo hay una disminución que va de 40 a 60% de la proteína S libre, la cual confiere una resistencia a la proteína C activada que conlleva a un aumento en los factores de riesgo en ciclos de FIV con transferencia en fresco.<sup>11,12</sup>

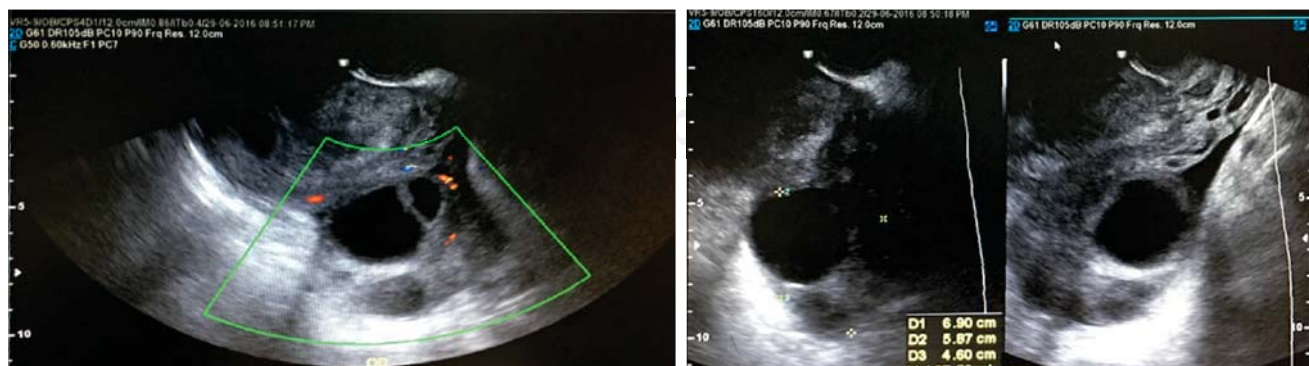
La reducción en la actividad fibrinolítica también propicia el estado de hipercoagulabilidad como consecuencia del incremento de los niveles de los inhibidores del plasminógeno tipo 1 y 2. El inhibidor del activador del



**Figura 1.** Ultrasonido transvaginal: embarazo gemelar bicorial biamniótico en uno de los sacos gestacionales.



**Figura 2.** Saco gestacional con embrión sin FCF.



**Figura 3.** Quiste anexial derecho de 6.90 x 5.87 x 4.60 cm (vol. 97.50 mL).

plasminógeno tipo 1 (IAP-1) es producto de la decidua y se expresa en gran medida en respuesta a la progesterona, mientras que el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 2 (IAP-2) es producido por la placenta.<sup>1,13</sup>

Múltiples estudios han reportado la asociación entre el número de folículos y los ovocitos reclutados durante el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).<sup>1,14</sup> Aunque ningún parámetro es suficiente para estimar el riesgo, el número de ovocitos reclutados es el mejor indicador, ya que es la medición más directa de respuesta ovárica 10-20 folículos recuperados es el rango que predice de mejor manera el OHSS de moderado a severo.<sup>1,13,15</sup> En el estudio SART (*Society for Assisted Reproductive Technology*) se demuestra que con un número > 15 ovocitos en ciclos de estimulación con transferencia de embrión en fresco, la

tasa de nacidos vivos llega a una meseta y se incrementa el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.<sup>1,14</sup>

La literatura refiere que los niveles de E2  $\geq 5,000$  pg/mL y un número mayor o igual a 18 folículos presentarán un síndrome de hiperestimulación ovárica severo con una sensibilidad y especificidad de 83 y 84%.<sup>1</sup>

El OHSS puede clasificarse en cuatro etapas según la gravedad de los síntomas, signos y hallazgos de laboratorio.

En el caso de esta paciente fue posible identificar un OHSS crítico en el que la función de los órganos y sistemas vitales están seriamente comprometidos, como se observa en el cuadro 2.

La anuria con insuficiencia renal aguda, arritmia cardíaca, insuficiencia respiratoria y coagulación intravascular diseminada (trombosis venosa y arterial) puede resultar en muerte. El derrame pleural se convierte en un hidrotórax masivo, acompañado de derrame pericárdico. La sepsis y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) pueden complicar aún más el cuadro clínico. En un estudio de 209 pacientes con SHO grave/crítico, ocho (4%) tuvieron neumonía, cuatro (2%) síndrome de distrés respiratorio y cuatro (2%) mostraron tromboembolismo pulmonar como en el caso de nuestra paciente.<sup>15,16</sup>

Las pacientes presentan disnea, cianosis y tienen signos de compromiso cardíaco derecho, existe además ritmo de galope en la región esternal baja y un desdoblamiento del segundo ruido cardíaco por retraso de la eyección ventricular derecha, difícil de apreciar también por la taquicardia acompañante.<sup>17,18</sup>



Figura 4. Líquido libre.

**Cuadro 2.** Clasificación del síndrome de hiperestimulación ovárica propuesta por Navot en el que se establece el grado de severidad de la afectación con base en datos clínicos y de laboratorio.

| Leve   | Moderado  | Severo  | Crítico  |
|--|---|---|--|
| Incomodidad abdominal<br>Náusea<br>distensión abdominal<br>Ovarios $\leq 5$ cm | Vómito<br>Dolor abdominal<br><br>Evidencia ultrasonográfica de ascitis<br><br>Hematocrito $\geq 41\%$ | Ascitis severa<br>Hidrotórax<br>Hematocrito > 45%<br>Leucocitos > 15,000/mm <sup>3</sup><br><br>Oliguria  | Abdomen tenso secundario a ascitis<br>Hipoxemia<br>Fusión pericárdica<br>Hematocrito > 55%<br>Leucocitos > 25,000/mm <sup>3</sup><br>Oliguria o anuria<br>Creatinina > 1.5 mg/mL<br>Depuración de creatinina > 50 mL/min<br>Insuficiencia renal<br>Fenómenos tromboembólicos<br>Síndrome de distrés respiratorio agudo |
|  | Leucocitos > 10,000/mm <sup>3</sup><br><br>Ovarios > 5 cm   | Creatinina 1-1.5 mg/mL<br>Depuración de creatinina > 50 mL/min<br>Disfunción hepática<br>Anasarca<br>Ovarios evidentemente aumentados de tamaño | Ovarios evidentemente aumentados de tamaño   |





La incidencia de trombosis se sitúa entre 0.7 y 10% en las formas severas, por lo que las medidas profilácticas están justificadas. Se recomienda el uso de medias largas de compresión venosa y debe considerarse seriamente la profilaxis con heparina (5.000 UI SC cada 12 horas). Los signos y síntomas sugestivos de tromboembolismo exigen la realización precoz de medidas diagnósticas adicionales (valoración de gases en sangre arterial y escáner de ventilación perfusión) y anticoagulación terapéutica cuando el diagnóstico se confirma o hay una alta sospecha.<sup>19</sup>

La terapia anticoagulante está indicada si hay evidencia clínica de complicaciones tromboembólicas o evidencia de laboratorio de hipercoagulabilidad.<sup>2,3</sup> Se sugiere la administración de heparina profiláctica durante todo el periodo de manejo del OHSS severo.<sup>5,19,20</sup>

## CONCLUSIÓN

La fisiopatología del OHSS sigue siendo un proceso complejo e interactivo entre la carga folicular y el medicamento administrado. Es fundamental reconocer el papel de la hCG.

Prevenir, reconocer a tiempo y adoptar las medidas terapéuticas o preventivas descritas marcan la diferencia en la conservación de la salud de la paciente y en la obtención de tasas de embarazo aceptables, principalmente en pacientes que son altas respondedoras.

La forma más grave del OHSS puede complicarse con trastornos sistémicos múltiples como la falla renal, los fenómenos tromboembólicos y el síndrome de dificultad respiratoria aguda, las pacientes con estas manifestaciones deben ser vigiladas en una Unidad de Cuidados Intensivos.

## REFERENCIAS

- Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, et al. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 *in vitro* fertilization cycles. *Fertil Steril* 2014; 101(4): 967-73.
- García-Velasco JA, Pellicer A. New concepts in the understanding of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15(3): 251-6.
- Gallo-Vallejo JL, Naveiro-Fuentes M, Puertas-Prieto A, Gallo-Vallejo FJ. Prevención del tromboembolismo venoso durante el embarazo y el puerperio en Atención Primaria y Especializada. *Semergen* 2016; 23. pii: S1138-3593(16)30198-8.
- Cervantes E, Vallejo VV, Luna RRM, Sandler B. Síndrome de hiperestimulación ovárica. Actualización, ventajas de su diagnóstico y tratamiento oportuno. *Rev Mex Med Repro* 2014; 6(3): 158-68.
- Azcona B, Campo G, Zabaleta J. Síndrome de hiperestimulación ovárica. *Anales Sis San Navarra* 2009; 32(Supl 1): 19-27.
- Tawfik MM, Taman ME, Motawea AA, Abdel-Hady E. Thrombolysis for the management of massive pulmonary embolism in pregnancy. *Int J Obstet Anesth* 2013; 22(2): 149-52.
- Sucker C, Rainer B. Prophylaxis and treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Reviews in Vascular Medicine* 2015; 3(2): 24-30.
- Brennan MC, Moore LE. Pulmonary embolism and amniotic fluid embolism in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013; 40(1): 27-35.
- Caeiro AFC, Ramilo IDTM, Santos AP, Ferreira E, Batalha IS. Amniotic fluid embolism. Is a new pregnancy possible? Case report. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017.
- Khalil A, Bowles L, O'Brien P, Cohen H. Systemic thromboembolism in pregnancy: venous thromboembolism. In: Cohen H, O'Brien P (eds.). *Disorders of thrombosis and hemostasis in pregnancy: a guide to management*. London: Springer-Verlag; 2015. pp. 81-104.
- Kushner-Dávalos L. La fertilización *in vitro*: beneficios, riesgos y futuro. *Rev Cient Cien Med* 2010; 13(2): 77-80.
- Leung AN, Charles J. Thromboembolic disease in pregnancy in Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice. Canada: Elsevier; 2014. pp. 906-17.
- Lee MY, Kim MY, Han JY, Park JB, Lee KS, Ryu HM. Pregnancy-associated pulmonary embolism during the peripartum period: An 8-year experience at a single center. *Obstet Gynecol Sci* 2014; 57(4): 260-5.
- Bagaria SJ, Bagaria VB. Strategies for diagnosis and prevention of venous thromboembolism during pregnancy. *J Pregnancy* 2011; 2011: 206858.
- Gebril A, Hamoda H, Mathur R. Outpatient management of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and a review of existing guidelines. *Hum Fertil (Camb)* 2017; 29: 1-8.
- Parilla BV, Fournogerakis R, Archer A, Sulo S, Laurent L, Lee P, et al. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: are biomarkers and clinical predictive models useful? *AJP Rep* 2016; 6(2): e160-4.
- Bajc M, Olsson B, Gottsäter A, Hindorf C, Jögi J. V/P SPECT as a diagnostic tool for pregnant women with suspected pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42(8): 1325-30.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2015; 36(39): 2642.
- Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation* 1996; 93(12): 2212-45.
- Fritz MA, Slemmons B. Inducción de la ovulación, síndrome de hiperestimulación ovárica. En: *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 7a edición. Eds Wolters Kluwer Health España, S.A. 2007; 31: 1198-200.

### Solicitud de sobretiros:

Dra. Fabiola Frago-Sandoval  
Servicio de Ginecología y Obstetricia,  
Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud.  
Av. Instituto Politécnico Nacional Núm. 5160,  
Col. Magdalena de las Salinas, 07760,  
Ciudad de México, México.  
Teléfono: 01 (55) 5747 7560, Ext. 7414  
Correo electrónico: fabiolafrago@prodigy.net.mx.