



## Síndrome de hiperestimulación ovárica

Sergio Téllez Velasco,<sup>1</sup> Miriam Guadalupe Serrano García<sup>2</sup>

### RESUMEN

El síndrome de hiperestimulación ovárica se define como una respuesta anormalmente elevada de los ovarios ante la estimulación hormonal. Se trata de una complicación iatrogénica causada por el uso y abuso en el tratamiento de infertilidad, principalmente de la hiperestimulación ovárica controlada utilizada en técnicas de reproducción asistida, aunque también puede ocurrir en el tratamiento de inducción de ovulación, y aun en el curso de un embarazo espontáneo. Existen diferentes situaciones que pueden predisponer a este síndrome; entre los factores de riesgo están: edad, sobrepeso, síndrome de ovarios poliquísticos, número de folículos y aumento en las concentraciones séricas de estradiol. Una vez establecido el padecimiento, es necesario clasificarlo para decidir el tipo de tratamiento. El manejo inicial consiste en prevenir la aparición del síndrome detectando oportunamente los factores de riesgo que pueden inducir su aparición, en caso de que a pesar de las medidas de prevención sobrevenga el síndrome, será necesario tratarlo de acuerdo con el grado de hiperestimulación ovárica que se haya establecido. En este artículo se revisa el síndrome de hiperestimulación ovárica; se analiza su fisiopatología, cuadro clínico, clasificación, diagnóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** síndrome de hiperestimulación ovárica, reproducción asistida.

**E**l síndrome de hiperestimulación ovárica es la respuesta anormalmente elevada de los ovarios ante la estimulación hormonal.

El estímulo gonadotrópico de la gonadotropina coriónica humana (hCG) es el denominador común en todos los casos de síndrome de hiperestimulación ovárica, ya que a través de su acción en el receptor de hormona luteinizante pone en marcha el mecanismo fisiopatológico.

### ABSTRACT

Ovarian hyperstimulation syndrome is defined as an abnormally high ovarian response to hormonal stimulation. It is an iatrogenic complication caused by use and abuse in the treatment of infertility, mainly of the controlled ovarian hyperstimulation used in assisted reproduction techniques, although it may also occur in the treatment of ovulation induction, and even in the course of a spontaneous pregnancy. There are different situations that may predispose to this syndrome; risk factors include: age, overweight, polycystic ovary syndrome, number of follicles and increased serum estradiol concentrations. Once established the condition, it is necessary to classify it to decide the type of treatment. The initial management consists on preventing the emergence of the syndrome by timely detecting risk factors that can induce it, in case that despite prevention measures to develop the syndrome, it will be necessary to treat it in accordance to the degree of ovarian hyperstimulation that has been established. This article examines the ovarian hyperstimulation syndrome, analyzing its pathophysiology, clinical picture, classification, diagnosis and treatment.

**Key words:** ovarian hyperstimulation syndrome, assisted reproduction.

ción ovárica, ya que a través de su acción en el receptor de hormona luteinizante pone en marcha el mecanismo fisiopatológico.

El síndrome de hiperestimulación ovárica constituye una complicación iatrogénica causada por el uso de hormonas para estimular la ovulación en ciclos de

<sup>1</sup> Médico cirujano, La Salle. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Ginecología y Obstetricia, Biología de la Reproducción Humana, Centro Médico Nacional La Raza. Profesor examinador del Consejo de Biología de la Reproducción. Profesor adjunto de la Especialidad de Biología de la Reproducción Humana y Coordinador clínico de la Unidad de Reproducción Humana HISPAREP, Hospital Español de México.

<sup>2</sup> Médico cirujano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Ginecología y Obstetricia. Residente de la Especialidad de Biología de la Reproducción Humana, Hospital Español de México.

Correspondencia: Dr. Sergio Téllez V. Hospital Español de México. Ejército Nacional 613, colonia Granada, CP 11520, México, DF. Correo electrónico: sergiotellez@yahoo.com.mx  
Recibido: octubre, 2012. Aceptado: noviembre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Téllez-Velasco S, Serrano-García MG. Síndrome de hiperestimulación ovárica. Rev Med Reprod 2013;5:117-130.

reproducción asistida, así como en el tratamiento de anovulación con inductores de la ovulación, aunque en ocasiones puede ocurrir durante un embarazo espontáneo. También puede observarse en mujeres con síndrome de ovario poliquístico embarazadas, en mujeres con producción elevada de gonadotropina coriónica humana, como en la enfermedad trofoblástica, y en las que padecen hipotiroidismo primario (estimulación directa de la tirotropina sobre el receptor de hormona foliculoestimulante).<sup>1</sup>

Un ejemplo inusual de síndrome de hiperestimulación ovárica es el que se manifiesta en pacientes con adenomas hipofisarios con producción elevada de hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante. Asimismo, se ha reportado este síndrome en pacientes con tumores de las células de la granulosa.<sup>2,3</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

El creciente número de ciclos de fertilización asistida de alta complejidad que se registra en todo el mundo se acompaña de un incremento de los casos de síndrome de hiperestimulación ovárica.

En una revisión de la epidemiología de este síndrome realizada en 2002, se encontró que antes de la aparición de las técnicas de fertilización *in vitro*, su incidencia con el uso de gonadotrofinas era de 8.4 a 23% para las formas leves, de 0.005 a 7% para las formas moderadas y de 0.008 a 10% para las formas severas. Con el citrato de clomifeno, el mismo grupo de autores reportó una incidencia de 13.5% para las formas leves en 8,029

ciclos, mientras que los casos moderados y severos fueron esporádicos. Cuando se consideran los ciclos de fertilización *in vitro*, la incidencia es de 20 a 33% para las formas leves, de 3 a 6% para las formas moderadas y de 0.1 a 2% para las severas.<sup>4</sup>

## FACTORES DE RIESGO

### Edad

Existen varios estudios que muestran diferencias estadísticamente significativas en las medias de edad de las pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica. Una posible explicación de la mayor vulnerabilidad de las mujeres más jóvenes a este síndrome es que tienen mejor reserva ovárica y mayor densidad de receptores a gonadotropinas, lo que se traduce en mayor respuesta frente a la estimulación ovárica exógena (Cuadro 1).

En un estudio realizado por Navot y colaboradores se concluyó que la edad media de 54 pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica fue de  $27.8 \pm 3.6$  años, mientras que la edad media de las 54 pacientes control sanas fue de  $31.5 \pm 5.7$  años.<sup>5</sup>

En otro estudio efectuado por Lyons y su grupo se encontraron resultados parecidos, ya que la edad media de las mujeres con el síndrome fue de  $29.7 \pm 1.8$  años vs  $33.9 \pm 0.15$  años de los controles.<sup>6</sup>

Delvigne y colaboradores, en un estudio realizado en Bélgica, que incluyó un gran número de mujeres, reportó una edad media de  $30.2 \pm 3.5$  años en las 128 enfermas vs  $32.0 \pm 4.5$  años de las 256 controles.<sup>7</sup>

**Cuadro 1.** Riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica

Alto riesgo	Bajo riesgo
Edad menor de 35 años	Edad mayor de 35 años
Síndrome de ovario poliquístico	Hipogonadotropismo
Concentración de estradiol sérico alta o en ascenso rápido	Estradiol sérico bajo
Número elevado de folículos	Pocos folículos
Número elevado de folículos antrales basales	Ovario quiescente
Embarazo	Ciclos que no lograron embarazo
Suplementación lútea con hCG	Suplementación con progesterona
Protocolos de agonistas de GnRH	Protocolos con citrato de clomifeno o menotropinas
Delgadez ¿?	Obesidad o sobrepeso
Hormona antimülleriana mayor a 3.36 ng/mL	Hormona antimülleriana menor de 3.36 ng/mL

## Peso

En la actualidad, el índice de masa corporal no se considera un marcador fiable del riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, debido a que sólo un estudio destaca esta relación en pacientes con bajo peso.<sup>5</sup>

## Síndrome de ovario poliquístico

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico son las más propensas a padecer síndrome de hiperestimulación ovárica, esto se debe probablemente a la mayor cohorte folicular posible de ser reclutada durante la estimulación ovárica.<sup>8</sup>

En un estudio realizado en 2005, se encontró que 14.5% de las pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica tenía síndrome de ovario poliquístico, mientras que 63% de las pacientes analizadas en otro estudio con síndrome de hiperestimulación ovárica severo mostraban datos ultrasonográficos de síndrome de ovario poliquístico.<sup>9,10</sup>

## Número de folículos y concentración de estradiol

La concentración arbitraria de estradiol sérico por encima de la cual debe considerarse riesgo alto de síndrome de hiperestimulación ovárica es discutible; se sabe que la cifra de estradiol es reflejo de la actividad esteroidogénica de los folículos ováricos desarrollados y puede condicionar hipercoagulabilidad y consecuencias trombóticas por sí misma.

El riesgo aumenta con el mayor número de folículos desarrollados durante la estimulación ovárica y el mayor número de ovocitos capturados en los procedimientos de fertilización asistida de alta complejidad. La concentración de estradiol sérico elevada (por ejemplo, más de 6,000 pg/mL) y un alto número de ovocitos recuperados durante la captura (por ejemplo, más de 30 ovocitos) dan 80% de posibilidades de padecer síndrome de hiperestimulación ovárica.<sup>11,12</sup>

En dos tercios de las pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica severo se encuentra una concentración de estradiol de 3,000 pg/mL. El conteo de folículos mayores de 12 mm tiene mejor valor predictivo del síndrome que la concentración sérica de estradiol. En un estudio realizado en Boston de 1999 a 2007, que evaluó a 183 pacientes con este síndrome que requirieron paracentesis, se observó que 71% tenía un pico menor de

3,000 pg/mL, 12% tenía una concentración de estradiol entre 3,000 y 4,000 pg/mL, y solamente 17% tenía un pico mayor a 4,000 pg/mL.<sup>13</sup>

La combinación de una concentración de estradiol mayor de 5,000 pg/mL, junto con 18 folículos de 12 mm, tiene el mejor valor predictivo de síndrome de hiperestimulación ovárica, con sensibilidad de 83% y especificidad de 84%.<sup>14</sup>

## Protocolos de estimulación

Se ha observado que el citrato de clomifeno se asocia raramente con el síndrome de hiperestimulación ovárica (expone al ovario a la acción de las gonadotropinas en baja concentración y corta duración, causando menor reclutamiento folicular), mientras que las gonadotropinas, en todas sus formas, son las que frecuentemente se vinculan con la aparición de este síndrome.

Se ha encontrado mayor asociación con los protocolos con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina que con los que se utiliza citrato de clomifeno o menotropinas. Esto puede deberse a la abolición de la luteinización espontánea que se relaciona con el pico de hormona luteinizante, lo cual prevendría un crecimiento folicular excesivo. Al utilizar agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, el número de ovocitos reclutados, la concentración de estradiol y la cantidad de cuerpos lúteos se incrementan, lo que a la larga aumenta la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica. Además, la supresión con agonistas de GnRH confiere un riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, ya sea en protocolo corto o largo.<sup>4</sup>

Los antagonistas de hormona liberadora de gonadotropina indujeron menor incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica en algunos ensayos clínicos. En el año 2006, Cochrane publicó una revisión sistemática que incluyó 27 ensayos clínicos con asignación al azar en los que se compararon protocolos de antagonistas de GnRH versus protocolos de agonistas de GnRH. La revisión concluyó que la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica severo fue significativamente menor en los protocolos de antagonistas ( $p = 0.01$ ; OR 0.60; 95% IC 0.40-0.88), y que en el grupo de agonistas fue necesario aplicar medidas preventivas del síndrome con mayor frecuencia ( $p = 0.03$ ; OR 0.43; 95% IC 0.20-0.92).<sup>15</sup>

La maduración folicular con dosis altas o repetidas de gonadotropina coriónica humana o, incluso, su utilización en el soporte de la fase lútea, aumenta el riesgo de padecer síndrome de hiperestimulación ovárica.

### **Embarazo**

Al lograrse el embarazo, se incrementa la liberación de sustancias vasoactivas (por el aumento persistente de la gonadotropina coriónica humana del trofoblasto) que condicionan mayor severidad del síndrome de hiperestimulación ovárica.<sup>16</sup>

En 2010, Humaidan y su grupo<sup>17</sup> definieron los siguientes factores de riesgo: concentración de hormona antimülleriana basal, punto de corte 3.36 ng/mL, con sensibilidad de 90.5% y especificidad de 80% para predecir síndrome de hiperestimulación ovárica, el conteo de folículos antrales mayor a 14 pronostica hiperrespuesta, tener menos de 33 años de edad, síndrome de hiperestimulación ovárica previo, síndrome de ovario poliquístico o imagen ultrasonográfica de ovario poliquístico, más de 14 folículos el día de la gonadotropina coriónica humana, con diámetro de 11 mm, más de 18 folículos con concentraciones de estradiol sérico mayores a 5,000 ng/mL, lo que tiene una razón de verosimilitud positiva de 5.19 y puede predecir 83% de los casos de síndrome de hiperestimulación ovárica severo, con especificidad de 84%.

## **FISIOPATOLOGÍA**

La base fisiopatológica de este síndrome aún es motivo de controversia; un fenómeno determinante es el aumento de la permeabilidad vascular que establece la fuga de líquido intravascular a un tercer espacio.

Existen varios factores relacionados con este proceso:

### **Estradiol sérico**

Inicialmente, era de gran interés la relación entre las altas concentraciones de estradiol y la fisiopatología del síndrome de hiperestimulación ovárica; sin embargo, se ha demostrado que el estradiol no es necesario para la aparición de este síndrome, pues se ha observado en una mujer con deficiencia de la 17,20-desmolasa (con bajas concentraciones de estradiol). Además, las concentraciones de estradiol por sí solas no dan lugar

al síndrome, que sólo se produce si la gonadotropina coriónica humana también está elevada.

Hoy en día, la asociación entre el aumento de las concentraciones de estradiol sérico y el síndrome de hiperestimulación ovárica sólo se considera un marcador simple de la actividad de las células de la granulosa.<sup>18</sup>

### **El sistema renina-angiotensina**

Las células de la teca del ovario humano producen pro-renina y renina activa; de tal forma que al estimularse las células de la teca con menotropinas, gonadotropina coriónica humana, o ambas, se aumenta su producción, es decir, se potencia la actividad del sistema renina-angiotensina hasta aumentar la concentración de angiotensina II, que se ha encontrado alta en el líquido folicular junto con la enzima convertidora de angiotensina. No se ha confirmado que el sistema renina-angiotensina sea el único responsable en la fisiopatología del síndrome de hiperestimulación ovárica, ya que es posible que la activación de este sistema sea secundaria a una respuesta homeostática del organismo para controlar el pasaje de líquido al tercer espacio (la hipotensión activa el sistema renina-angiotensina).

Las pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica grave tienen oliguria, retención de sodio e hipernatremia. La patogénesis de la retención de sodio en este síndrome se apoya en la activación intensa del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que provoca reabsorción de este elemento en los túbulos renales; esta retención contribuye a la ascitis. Para mantener la circulación adecuada son insuficientes la actividad vasoconstrictora compensatoria, el incremento en el gasto cardíaco y el volumen sanguíneo. Esto provoca un círculo vicioso en el que la hipotensión arterial activa persistentemente el sistema renina-angiotensina-aldosterona y produce la retención continua de agua y sodio, que escapa a la cavidad peritoneal en forma de ascitis.

### **El factor de crecimiento del endotelio vascular**

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es una glicoproteína vasoactiva que estimula la proliferación de células endoteliales y la angiogénesis. Es producido por diferentes células del organismo y en el ovario es sintetizado por las células tecales; se relaciona

con la aparición y la severidad del síndrome de hiperestimulación ovárica.

Parece actuar, al menos en parte, a través del óxido nítrico, ya que la inhibición de éste revierte el aumento de la permeabilidad causado por el factor de crecimiento del endotelio vascular. Además, la incubación de células endoteliales con factor de crecimiento del endotelio vascular induce cambios en la actina celular, lo que provoca debilitamiento de las uniones intercelulares, alterando la permeabilidad del tejido.

Albert y su grupo<sup>19</sup> resumen cuatro razones por las que el factor de crecimiento del endotelio vascular es un mediador implicado en el síndrome de hiperestimulación ovárica: 1) el VEGF y sus isoformas tienen propiedades vasoactivas; 2) puede identificarse en el líquido folicular; 3) el ARNm se detecta en células de la granulosa luteinizadas; 4) está elevado en el plasma y en el líquido peritoneal de mujeres con síndrome de hiperestimulación ovárica.

En esta publicación, los autores también concluyen que el efecto de la gonadotropina coriónica humana en el endotelio vascular está mediado por el VEGF, y que si se bloquea este factor de crecimiento, pueden evitarse los cambios endoteliales que produce la gonadotropina coriónica humana.<sup>19</sup>

### Las citocinas

Las citocinas son proteínas de bajo peso molecular que actúan sobre la proliferación, la diferenciación, la activación y la movilidad celular. Se postuló que estas sustancias se liberan en respuesta a la agregación plaquetaria en el endotelio, lo que provocaría aumento de la vasodilatación. Algunas de las más estudiadas son las interleucinas (IL) 1, 2, 6 y 8, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la histamina y las prostaglandinas.

Se han observado concentraciones elevadas de IL-1 e IL-8 en pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica. Existe una correlación estadísticamente significativa entre la concentración de citocinas plasmáticas y el perfil bioquímico del síndrome, como la leucocitosis y la hemoconcentración.

Hace poco se publicó un estudio con asignación al azar en el que se evaluó la participación de la IL-8 en este síndrome. Se observó que las pacientes que lo padecieron de forma severa tuvieron mayor concentración sérica,

peritoneal y en el líquido pleural de esta interleucina. La concentración disminuyó significativamente en la fase de curación del síndrome. Se apreció también una correlación estadísticamente significativa entre IL-8 y los parámetros clínicos de aumento de la permeabilidad (hemoconcentración y mayor recuento de glóbulos blancos), el estradiol sérico y la IL-6.<sup>20</sup>

### CUADRO CLÍNICO Y EVOLUCIÓN

La aparición de los primeros síntomas ocurre desde el final de la estimulación ovárica e, incluso, se aprecia una ligera acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. El síndrome de hiperestimulación ovárica es de alivio espontáneo, la regresión depende de si existe o no embarazo. La regresión se produce espontáneamente cuando no hay embarazo en 10 a 14 días; con la luteólisis y la menstruación, el síndrome desaparece.

Pueden existir otros síntomas, como náusea, vómito, dolor abdominal, ascitis, distensión abdominal, aumento de peso o dificultad respiratoria. En caso de embarazo, el síndrome se agrava. Con la fuga al tercer espacio del líquido, como se describió previamente, hay hipovolemia relativa, por lo que este déficit vascular puede afectar órganos vitales. El sistema renal alterado condiciona desequilibrio hidroelectrolítico, deshidratación, hemoconcentración, hiperozemia e hipertotasemias.

El síndrome de hiperestimulación ovárica severo<sup>1</sup> se distingue por: hemoconcentración (hematócrito mayor de 45%), leucocitosis (recuento de glóbulos blancos mayor de 15,000), alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia: sodio menor de 135 mEq/L; hipercalemia: potasio mayor de 5.0 mEq/L), aumento de las enzimas hepáticas y disminución de la depuración de creatinina (creatinina sérica mayor de 1.2; depuración de creatinina menor de 50 mL/min).

Las complicaciones principales<sup>1</sup> son: obstétricas (embarazo ectópico, aborto, embarazo múltiple), ginecológicas (rotura de quistes o torsión anexial por aumento de tamaño ovárico), ascitis a tensión, derrame pericárdico, fenómenos tromboembólicos (principal causa de mortalidad en pacientes con este síndrome), insuficiencia renal aguda y alteración de la función hepática.

## CLASIFICACIÓN

A lo largo de la historia, el síndrome de hiperestimulación ovárica se ha clasificado de diferentes formas, las más utilizadas son la de Golan y su grupo, la del Centro Nacional de Colaboración para la Salud de Mujeres y Niños de Estados Unidos, dependiente del Instituto Nacional para la Excelencia Clínica de Inglaterra (NICE), así como la de la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción (ASMR).

La clasificación de Golan y su grupo (1989) consiste en tres niveles (leve, moderado y severo) y cinco grados (Cuadro 2).

La clasificación del Centro Nacional de Colaboración para la Salud de Mujeres y Niños de Estados Unidos se publicó en 2004 (Cuadro 3).

El Comité de Práctica Médica de la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción publicó una guía en la que clasifica el síndrome de hiperestimulación ovárica en dos grupos, con el fin de que el tratamiento de la paciente sea hospitalario o ambulatorio.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve incluye las siguientes manifestaciones: molestia en la parte inferior del abdomen, náusea y vómito, diarrea y distensión abdominal (observada en al menos 30% de los ciclos de estimulación ovárica).

Los síntomas comienzan, típicamente, después de la ovulación o la recuperación ovocitaria, pero pueden aparecer días después.

El avance de la enfermedad se evidencia con la persistencia de los síntomas, que muchas veces empeoran, así

**Cuadro 2.** Clasificación de Golan (1989)

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

**Cuadro 3.** Clasificación del Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE) de Inglaterra (2004)

<i>Grado de severidad clínica</i>	<i>Clínica</i>	<i>Ecografía</i>	<i>Laboratorio</i>
Leve	Distensión abdominal. Dolor leve	Ovarios < 8 cm	Hematórito < 45% GB < 15,000
Moderado	Distensión abdominal. Náusea, vómito, diarrea	Ovarios 8-12 cm Ascitis	Hematórito < 45% GB < 15,000
Severo	Ascitis clínica, derrame pleural, edema	Ovarios > 12 cm Ascitis	Hematórito > 45% GB > 15,000 Anormalidades en la función hepática
Crítico	Ascitis a tensión Hidrotórax marcado Disnea-síndrome de dificultad respiratoria del adulto Oliguria-anuria Tromboembolia Insuficiencia renal	Ovarios > 12 cm Ascitis marcada	Hematórito > 55% GB > 25,000 Anormalidades en la función hepática. Elevación de creatinina

como por la ascitis, que se manifiesta con la hinchazón abdominal.

El síndrome de hiperestimulación ovárica severo o grave<sup>17</sup> se manifiesta con dolor, además de: aumento rápido de peso, ascitis a tensión, inestabilidad hemodinámica (hipotensión ortostática, taquicardia), dificultad respiratoria (taquipneia), oliguria progresiva, anomalías analíticas (hemoconcentración, hematocrito mayor de 45%, leucocitosis mayor de 15,000, hiponatremia menor de 135 mEq/L e hipercalemia mayor de 5 mEq/L), alteración de las enzimas hepáticas, creatinina sérica mayor de 1.2 y aclaramiento de creatinina menor de 50 mL/h.

Existe también una clasificación evolutiva:<sup>18</sup> *a)* temprano, tres a siete días después de la gonadotropina coriónica humana (administración exógena de hCG). En algunas revisiones se considera hasta el día 9; y *b)* tardío, de 12 a 17 días después de la administración de gonadotropina coriónica humana (producción endógena de hCG). Con frecuencia, el estado temprano se une con el tardío.

## TRATAMIENTO

El tratamiento puede ser ambulatorio o requerir hospitalización, de acuerdo con la gravedad del cuadro clínico.<sup>21,24</sup>

Las pacientes con manifestaciones leves de síndrome de hiperestimulación ovárica pueden ser tratadas de manera ambulatoria.

El tratamiento suele requerir sólo analgésicos por vía oral y asesoramiento según la progresión de los signos y síntomas de la enfermedad. Se recomienda no administrar analgésicos no esteroides (por el riesgo de daño renal), sino paracetamol.

Debe evitarse el coito debido a que puede ser doloroso y aumenta el riesgo de rotura de ovario.

El empeoramiento general del síndrome de hiperestimulación ovárica requiere antieméticos y analgésicos más potentes.

La mayoría de las pacientes pueden ser tratadas satisfactoriamente de manera ambulatoria, pero necesitan una evaluación más cuidadosa que incluya examen físico y ultrasonido frecuentes (para detectar el aumento de la ascitis), mediciones diarias de peso y toma de laboratorio

con determinaciones seriadas de hematocrito, electrolitos y creatinina sérica.

La vigilancia cuidadosa es fundamental y debe implicar la comunicación diaria para asegurar la detección oportuna del avance de la enfermedad.

Las recomendaciones para el tratamiento ambulatorio del síndrome de hiperestimulación ovárica persistente son:

- La ingestión de al menos un litro de líquidos al día; todas las bebidas disponibles en el mercado con complementación electrolítica son preferibles a otras bebidas.
- Debe evitarse el ejercicio físico intenso por el riesgo de torsión ovárica cuando los ovarios son significativamente más grandes; sin embargo, debe mantenerse la actividad física. El reposo en cama no se justifica, ya que puede aumentar el riesgo de tromboembolia.
- El peso debe registrarse diariamente, así como la frecuencia y el volumen de la producción de orina.
- El aumento de peso de más de dos libras (0.9 kg) por día o la disminución de la frecuencia urinaria obligará a repetir el examen físico, el ultrasonido y el análisis de laboratorio que incluya hematocrito, electrolitos y creatinina sérica.
- Las pacientes embarazadas con síndrome de hiperestimulación ovárica deben ser vigiladas de cerca debido a que el riesgo de padecer enfermedad severa es particularmente alto por el aumento rápido de las concentraciones séricas de gonadotropina coriónica humana.
- En los ciclos de reproducción asistida de alta complejidad, puede ser necesario considerar la criopreservación; todos los embriones y la transferencia pueden aplazarse y realizarse en otro ciclo, después de que los síntomas hayan desaparecido por completo. Aunque las tasas de embarazo en los ciclos de transferencia de embriones criopreservados son generalmente menores que en los ciclos en fresco, este enfoque puede reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica severa, sin una marcada disminución de las tasas de embarazo por ciclo.

La enfermedad grave que requiere hospitalización es relativamente poco común, pero de ninguna manera rara.

La hospitalización puede ser ineludible, según la severidad de los síntomas, la necesidad de analgésicos y otras consideraciones de tipo social (disponibilidad de supervisión responsable de un adulto, apoyo y asistencia con el cuidado infantil).

Dado el alcance y la gravedad de los síntomas, así como las complicaciones potenciales, la mayoría de las mujeres con síndrome de hiperestimulación ovárica que se hospitalizan ameritan una supervisión más cuidadosa y un tratamiento agresivo.

No hay un solo síntoma o signo como indicación absoluta, pero debe considerarse la hospitalización cuando se observen uno o más de los siguientes datos clínicos:

- Dolor abdominal intenso o signos peritoneales.
- Náusea y vómito intratables que impiden la ingestión adecuada de líquidos.
- Oliguria severa o anuria.
- Ascitis a tensión.
- Disnea o taquipnea.
- Hipotensión (respecto al valor basal), mareo o síncope.
- Desequilibrio electrolítico grave (hiponatremia, hipertotassemia).
- Hemoconcentración.
- Alteraciones de las pruebas de función hepática.

Los hallazgos de laboratorio<sup>21</sup> en mujeres con síndrome de hiperestimulación ovárica severo incluyen:

- Hemoconcentración (hematócrito mayor de 45%).
- Leucocitosis (recuento de leucocitos mayor de 15,000).
- Desequilibrio en los electrólitos (hiponatremia: sodio menor de 135 mEq/L; hipercalemia: potasio mayor de 5 mEq/L).
- Elevación de enzimas hepáticas.
- Disminución del aclaramiento de creatinina (creatinina sérica mayor de 1.2; aclaramiento de creatinina menor de 50 mL/min).

Las recomendaciones para la evaluación y el seguimiento de las pacientes hospitalizadas con síndrome de hiperestimulación ovárica son las siguientes:

- Toma de signos vitales (cada dos a ocho horas, según el estado clínico).

- Registro diario del peso.
- Examen físico completo (todos los días, evitando la exploración bimanual de los ovarios debido al riesgo de rotura de ovario).
- Medición de la circunferencia abdominal (en el ombligo, registrada al dfa).
- Control de la ingestión y salida de líquidos (todos los días, o más a menudo) según sea necesario.
- Ultrasonido (ascitis, tamaño de los ovarios), que se repite cuando en caso necesario para orientar la gestión o la paracentesis.
- Radiografía de tórax y ecocardiograma (cuando se sospecha derrame pleural o pericárdico), repetir en caso necesario.
- Oximetría de pulso (para pacientes con síntomas o sospecha de edema pulmonar).
- Recuento sanguíneo completo (todos los días o más frecuente en caso necesario).
- Electrólitos (diario).
- Creatinina sérica o aclaramiento de creatinina, repetir en caso necesario.
- Enzimas hepáticas, repetir en caso necesario.
- Reevaluación cuidadosa y frecuente de las pacientes hospitalizadas con síndrome de hiperestimulación ovárica grave.

Las quejas de aumento de dolor abdominal y distensión demandan inmediata atención; el dolor y la ascitis pueden ocultar la rotura del ovario o una hemorragia aguda intraabdominal.

Las evaluaciones clínicas y de laboratorio seriadas permiten estimar el avance de la enfermedad, para juzgar la respuesta al tratamiento y reconocer la evidencia del alivio.<sup>21</sup>

Las pacientes hospitalizadas requieren de manera urgente la administración de fluidos por vía intravenosa para lograr la expansión de volumen; sin embargo, debe tomarse en cuenta la permeabilidad vascular que acompaña al síndrome de hiperestimulación ovárica grave.

La función renal y la pulmonar deben ser monitoreadas cuidadosamente.

Los preceptos para el manejo de fluidos en pacientes hospitalizadas con enfermedades graves concomitantes con el síndrome de hiperestimulación ovárica son los siguientes:

1. El control estricto de la ingestión de líquidos y la diuresis son esenciales hasta que los síntomas desaparezcan.
2. La ingestión de líquidos debe ser cuidadosamente registrada y limitada a las cantidades necesarias para mantener a la paciente cómoda.
3. La hidratación inicial rápida puede lograrse con un bolo de líquido intravenoso (500 a 1,000 mL). A partir de entonces, los líquidos deben administrarse con prudencia, en los volúmenes necesarios para mantener la producción adecuada de orina (más de 20 a 30 mL/h) y revertir la hemoconcentración. La solución salina normal con 5% de dextrosa es preferible a la solución de Ringer lactato, dada la tendencia a la hiponatremia. La prioridad es la corrección de la hipovolemia, la hipotensión y la oliguria, tomando en cuenta que la reposición de los líquidos puede contribuir a la acumulación de la ascitis.
4. La albúmina (25%) a dosis de 50 a 100 g se administra en infusión durante cuatro horas y se repite cuatro a doce horas después, según sea necesario; es un expansor de plasma eficaz cuando la infusión de solución salina normal no puede alcanzar o mantener la estabilidad hemodinámica y la producción adecuada de orina. La albúmina es el expansor preferido de plasma, aunque también existen otros (por ejemplo, manitol, plasma fresco congelado). El dextrano se ha asociado con el síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto, por lo que es mejor evitarlo.
5. El tratamiento con diuréticos (por ejemplo, furosemida a dosis de 20 mg por vía intravenosa) puede considerarse después de que se ha restaurado un adecuado volumen intravascular (hematócrito menor de 38%). La administración prematura o excesiva de diuréticos puede agravar la hipovolemia y la hemoconcentración, aumentando así el riesgo de tromboembolia.
6. Cuando hay evidencia de que el síndrome se está aliviando (disminución de los síntomas), debe reducirse la administración intravenosa de líquidos y aumentar la administración oral.
7. La hipercalemia está vinculada con riesgo de arritmias cardíacas. El manejo agudo consiste en

tratamientos que transporten potasio hacia el espacio intracelular (insulina, glucosa, bicarbonato de sodio, albuterol) o que protejan al corazón de los efectos de la elevación de las concentraciones de potasio (gluconato de calcio). Las manifestaciones electrocardiográficas de hipercalemia (intervalo PR y QRS prolongado, depresión del segmento ST, ondas T altas) indican la necesidad de un tratamiento inmediato con gluconato de calcio. El Kayexalate® es una resina de intercambio catiónico que elimina el potasio del cuerpo, pero funciona más lentamente (inicio de acción de una a dos horas); puede administrarse por vía oral o rectal como un enema de retención.

La paracentesis guiada por ultrasonido puede estar indicada para las pacientes con ascitis que causa dolor, afectación de la función pulmonar (por ejemplo, taquipnea, hipoxia, hidrotórax) u oliguria-anuria que no disminuye con el tratamiento con líquidos apropiados.

Puede utilizarse un abordaje transvaginal o transabdominal, bajo la guía del ultrasonido. No se ha establecido el volumen de líquido óptimo que debe eliminarse en una sola ocasión y en qué intervalo de tiempo.

La rápida eliminación de grandes volúmenes de líquido de ascitis puede desencadenar una descompensación peligrosa en pacientes de edad avanzada con ascitis maligna. El riesgo de complicaciones en las mujeres jóvenes y sanas con síndrome de hiperestimulación ovárica es generalmente pequeño; sin embargo, es prudente eliminar el líquido a un ritmo pausado hasta que se alcance el efecto deseado, mientras que se vigila cuidadosamente la respuesta de la paciente. La paracentesis seriada puede ser necesaria para mantener una adecuada función renal y pulmonar.

La ascitis severa puede ser concomitante con hidrotórax secundario a la transferencia de líquido del abdomen al tórax a través del conducto torácico. La paracentesis generalmente es efectiva para el alivio del hidrotórax; la toracocentesis se reserva para las pacientes con derrames pleurales bilaterales o severos persistentes.

La tromboembolia es una complicación potencialmente mortal del síndrome de hiperestimulación ovárica grave, y deben garantizarse medidas profilácticas. Se recomiendan las medias de soporte venoso de larga du-

ración y el tratamiento profiláctico con heparina (5,000 U SC, cada 12 horas).

El uso de un dispositivo neumático de compresión intermitente es aconsejable cuando los síntomas limitan la deambulación u obligan a la paciente a permanecer en la cama. Si los signos y síntomas que sugieren tromboembolia aumentan, se requerirán medidas adicionales de diagnóstico (gasometría arterial, escaneo de ventilación-perfusión); la anticoagulación terapéutica se instaura cuando el diagnóstico se confirma o se sospecha fuertemente.

La admisión a una unidad de cuidados intensivos puede ser necesaria para manejar complicaciones tromboembólicas, insuficiencia renal o daño pulmonar que no responde a los cuidados paliativos y paracentesis.

La insuficiencia renal a menudo responde a dosis bajas de dopamina (0.18 mg/kg/h) para dilatar los vasos renales y aumentar el flujo sanguíneo a esa zona. Puede requerirse la vigilancia invasora de la presión venosa central o diálisis.

El tratamiento pulmonar incluye suplementos de oxígeno, toracentesis y ventilación asistida cuando las medidas conservadoras fallan.

Las pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica grave pueden necesitar tratamiento quirúrgico por un quiste ovárico roto con hemorragia o torsión, o por un embarazo ectópico.

## PREVENCIÓN

Deben identificarse los grupos de riesgo, los cuales muestran algunas de estas características:

- Edad menor de 35 años.
- Delgadez.
- Síndrome de ovario poliquístico.
- Concentración de estradiol sérico alta o en ascenso rápido.
- Gran número de folículos.
- Numerosos folículos antrales basales.
- Protocolos de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina.

Cuando se identifica riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, es preferible aplicar bajas dosis de gonadotropinas durante el protocolo de estimulación.

Los protocolos de estimulación en los que se administran antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina disminuyen la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica, aunque los metanálisis no lo confirman.

Los agonistas de hormona liberadora de gonadotropina producen una liberación repentina de hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante que son capaces de remediar el pico fisiológico de la hormona luteinizante y producir maduración ovocitaria, por lo que pueden administrarse en lugar de la gonadotropina coriónica humana y disminuir la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica; sin embargo, no se recomienda la administración de estos agonistas en la maduración ovocitaria, a diferencia de cuando se utilizan antagonistas de GnRH durante la estimulación.<sup>25</sup>

La cancelación del ciclo consiste en la omisión de la administración de gonadotropina coriónica humana, que es el evento principal en la génesis del síndrome de hiperestimulación ovárica; por tanto, si no se aplica, se evita el síndrome. Es necesario reconocer objetivamente el riesgo potencial real del síndrome de hiperestimulación ovárica antes de decidir cancelar el ciclo, tomando en cuenta las consecuencias económicas y emocionales que implica. Deben evitarse las relaciones sexuales, además de mantener el bloqueo del eje hipotálamo-hipofisario mediante análogos de la hormona liberadora de gonadotropina hasta la siguiente menstruación, para evitar una descarga natural de hormona luteinizante.

Una alternativa viable a la cancelación del ciclo en situaciones de riesgo evidente (estradiol mayor a 3,000 pg o más de 20 folículos) es el *coasting*, que consiste en suspender la administración de gonadotropinas y continuar con el análogo de GnRH hasta que las cifras de estradiol bajen a 2,500 o 3,000 pg (apoptosis de folículos inmaduros y disminución del factor de crecimiento del endotelio vascular).<sup>26,27</sup>

El *coasting* utiliza las diferentes sensibilidades que tienen los folículos a las gonadotropinas, de manera que se impide el crecimiento de los pequeños y medianos folículos que terminan en apoptosis o atresia al suspender la administración de gonadotropinas. Al disminuir, sin eliminar completamente, la reserva de células de la granulosa, se reduce la cantidad de receptores de hormona luteinizante o gonadotropina coriónica humana

en las células de granulosa remanentes. La hormona foliculoestimulante activa el crecimiento y la aparición de receptores de hormona luteinizante o gonadotropina coriónica humana en las células de la granulosa; por tanto, si se detiene el aporte de hormona foliculoestimulante, estas células entran en apoptosis, por lo que se reduce la cantidad de células capaces de luteinizarse y liberar sustancias vasoactivas que favorecen la aparición del síndrome de hiperestimulación ovárica.

Muchos autores están de acuerdo en que las mujeres con 15 a 20 folículos mayores de 15 mm tienen mayor riesgo de padecer síndrome de hiperestimulación ovárica. Además, el criterio de riesgo establecido con base en el estradiol sérico es aun más cuestionado. Gran parte de los autores toman como límite superior para iniciar el *coasting* valores de estradiol mayores de 3,000 pg/mL, y unos pocos lo indican con valores superiores a 6,000 pg/mL; sin embargo, cuando se utilizan umbrales más altos para iniciar el *coasting* (6,000 pg/mL) hay mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica y surge la necesidad de tiempos más largos de *coasting*, lo cual se asocia con menor tasa de embarazo y de implantación.<sup>28</sup>

El *coasting* produce una regulación a la baja del gen del factor de crecimiento endotelial vascular y disminuye la secreción proteica, así como la concentración de la proteína VEGF en el líquido folicular ( $p < 0.001$ ) y la expresión de su ARNm.<sup>29</sup>

La evidencia disponible sugiere que el *coasting* no afecta negativamente los resultados en ciclos de fecundación *in vitro*, a menos que sea prolongado (más de tres días).<sup>30</sup>

Si a pesar del *coasting* el estradiol sigue elevado después de tres días, hay que congelar los embriones, ya que puede bajar la tasa de implantación debido a la calidad endometrial que se encuentra alterada por las altas concentraciones de estradiol.

El estradiol debe medirse a diario, ya que un descenso brusco (por debajo de 1,000 pg/mL) puede afectar los resultados del ciclo, e incluso hacer necesaria su cancelación.

García-Velasco y colaboradores<sup>31</sup> recomiendan:

- Comenzar el *coasting* cuando se observa:
  - concentraciones de estradiol sérico mayores de 4,500 pg/mL.

- producción de estradiol mayor de 150 pg por folículo de 16 a 18 mm.
- de 15 a 30 folículos maduros.
- Realizar mediciones diarias de estradiol sérico.
- Administrar gonadotropina coriónica humana (5,000 UI) o agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (0.2 mg) cuando la medición de estradiol sérico sea menor de 3,500 pg/mL.

Los criterios de cancelación deben individualizarse en cada caso, pero como parámetros orientativos, se sugiere la cancelación del ciclo si:

- La concentración sérica de estradiol es mayor de 6,500 pg/mL.
- Hay 30 folículos maduros.
- El *coasting* dura más de cuatro días.

Durante la aspiración folicular de pacientes con riesgo elevado de síndrome de hiperestimulación ovárica puede utilizarse albúmina humana a dosis de 50 g al 25% para aumentar la presión oncótica intravascular y evitar la pérdida de líquidos al tercer espacio. La aplicación de este producto biológico de origen humano puede tener efectos secundarios, como náusea, vómito, fiebre o anafilaxia, así como la transmisión de virus/priones, por lo que debe usarse con precaución. Un reciente metanálisis de cinco ensayos controlados con distribución al azar demostró que la administración profiláctica de albúmina reduce significativamente el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (OR 0.28, IC de 95%: 0.11-0.73); la infusión de albúmina puede prevenir un caso de síndrome de hiperestimulación ovárica grave por cada 18 mujeres en situación de riesgo que son tratadas.<sup>32</sup>

No obstante, en un estudio prospectivo, con distribución al azar y experimental realizado después de la publicación del metanálisis, no se encontró beneficio.<sup>33</sup>

En la actualidad, se están investigando los efectos del hidroxietilalmidón al 6% (HES), un sustituto coloidal del plasma, en la prevención y tratamiento del síndrome de hiperestimulación ovárica. Su aplicación en la preventión del síndrome se evaluó en un estudio controlado, con distribución al azar y doble ciego, donde se demostró un efecto benéfico significativo ( $p = 0.031$ ).<sup>34</sup>

En otro estudio se distribuyeron al azar 250 pacientes en tres grupos que recibieron: placebo, albúmina e hidroxietilalmidón. No hubo diferencia significativa

entre los tres grupos respecto del número de ovocitos captados, el número de embriones transferidos ni las tasas de embarazo ( $p > 0.05$ ). No hubo ningún caso de síndrome de hiperestimulación ovárica severo en los grupos de hidroxietilalmidón o albúmina, mientras que sí hubo cuatro en el grupo placebo ( $p < 0.05$ ).<sup>35</sup>

Los agonistas de dopamina obstaculizan la unión del factor de crecimiento endotelial vascular a su receptor, por lo que se impide la neoangiogénesis y el aumento de permeabilidad vascular. Se recomienda su administración desde el día de la gonadotropina coriónica humana hasta la transferencia. En 2007 se publicó un ensayo clínico con distribución al azar, doble ciego, en mujeres ovodonantes con riesgo aumentado de síndrome de hiperestimulación ovárica (más de 20 folículos, más de 20 ovocitos captados). Las voluntarias fueron asignadas al azar y 37 de ellas recibieron 0.5 mg/día de cabergolina, mientras que otras 32 recibieron placebo. Los comprimidos se administraron desde el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana 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 la ascitis ( $p = 0.005$ ). La incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica moderado fue de 20% en el grupo tratado y de 43.8% en el grupo placebo ( $p = 0.04$ ).<sup>36</sup>

En un estudio con distribución al azar, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico se evaluaron tres dosis por vía oral (50, 100, 200 mg/día) de quinagolida, un derivado no ergot agonista de la dopamina; la administración comenzó el día de la gonadotropina coriónica humana y continuó durante 17 a 21 días sin ajuste de la dosis, en comparación con placebo, en 182 pacientes de fertilización *in vitro* con 20 a 30 folículos de 10 mm. La incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica temprano moderado-severo fue de 23% (12/53) en el grupo placebo y de 12 (6/51), 13 (7/52) y 4% (1/26) en los grupos de 50, 100 y 200 mg de quinagolida al día, respectivamente. La tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica temprano moderado-severo fue significativamente menor en todos los grupos de quinagolida combinado, en comparación con el placebo ( $p = 0.019$ ; OR 0.28 IC 95% 0.09-0.81).<sup>37</sup>

Los medicamentos sensibilizadores a insulina también han demostrado un efecto benéfico en la disminución de

la incidencia de este síndrome en pacientes en alto riesgo, como las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. En un estudio prospectivo, con distribución al azar y experimental, realizado por Palomba y su grupo en 2011, se encontró que las tasas de síndrome de hiperestimulación ovárica y de cancelación se redujeron significativamente en las pacientes tratadas con metformina a dosis de 500 mg cada ocho horas. El riesgo relativo de síndrome de hiperestimulación ovárica fue de 0.28 (IC 95%, 0.11-0.67); sin embargo, al administrar metformina, la duración de la estimulación y la cantidad total de gonadotropinas utilizadas se incrementaron significativamente, mientras que el pico de las concentraciones de estradiol se redujo, también, de manera significativa.<sup>38</sup>

En un estudio retrospectivo comparativo con placebo, efectuado en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, se observó que la infusión intravenosa de gluconato de calcio al 10%, desde el día de la aspiración hasta el día de la transferencia, disminuyó significativamente la tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica.<sup>39</sup>

Debe considerarse la criopreservación de embriones para no agravar el cuadro de síndrome de hiperestimulación ovárica iniciado.

## CONCLUSIONES

El síndrome de hiperestimulación ovárica es un padecimiento bien establecido que toda paciente que recibe tratamiento de infertilidad –específicamente inducción de ovulación o estimulación ovárica controlada, ya sea para inseminación o para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad– tiene riesgo de sufrir.

La paciente debe estar consciente y enterada de dicho riesgo y el médico especialista debe conocer perfectamente cómo prevenirla, diagnosticarla, clasificarla y tratarla una vez que se establece.

## REFERENCIAS

1. Muñoz E, Muñoz M, Gaytán J. Síndrome de hiperestimulación ovárica. En: Remohí J, Pellicer A, Simon C, Navarro J, editores. Reproducción Humana. Madrid: McGraw Hill Interamericana, 2002;139-151.
2. Cooper O, Geller JL, Melmed S. Ovarian hyperstimulation syndrome caused by an FSH-secreting pituitary adenoma. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008;4:234-238.

3. Segal R, de Petrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1995;56:338-344.
4. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002;8:559-577.
5. Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, et al. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:210-215.
6. Lyons CA, Wheeler CA, Frishman GN, Hackett RJ, et al. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. *Hum Reprod* 1994;9:792-799.
7. Delvigne A, Demoulin A, Smits J, Donnez J, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in *in-vitro* fertilization: a Belgian multicentric study I, clinical and biological features. *Hum Reprod* 1993;8:1353-1360.
8. Homburg R. Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:773-788.
9. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod* 2005;20:636-641.
10. MacDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. *In-vitro* fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992;7:597-600.
11. Davis M, Kennedy R. Ovarian hyperstimulation syndrome: A etiology, prevention and management. *Reviews in Gynecological and Perinatal Practice* 2006;6:26-32.
12. Asch RH, Balmaceda HP, Weckstein JP, Li HP, Stone SC. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Hum Reprod* 1991;6:1395-1399.
13. Alper MM, Smith LP, Sills ES. Ovarian hyperstimulation syndrome: current views on pathophysiology, risk factors, prevention, and management. *J Exp Clin Assist Reprod* 2009;6:3-9.
14. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianikis EM, Camus M, et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist *in vitro* fertilization cycles. *Fertil Steril* 2006;85:112-120.
15. 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.
16. Navot D. Severe ovarian hyperstimulation syndrome. In: Gardner DK, Weissman A, editors. *Textbook of assisted reproductive techniques, laboratory and clinical perspective*. London: Martin Dunita, 2001;645-654.
17. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril* 2010;94:389-400.
18. Nastri CO, Ferian RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:121-128.
19. Albert C, Garrido N, Mercader A, Rao CV, et al. The role of endothelial cells in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Mol Hum Reprod* 2002;8:409-418.
20. Grossman LC, Michalakis KG, Browne H, Payson MD, Segars JH. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome. *Fertil Steril* 2010;94:1392-1398.
21. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008;90:S188-193.
22. Pattinson HA, Hignett M, Dunphy BC, Fleetham JA. Outcome of thaw embryo transfer after cryopreservation of all embryos in patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1994;62:1192-1196.
23. Shaker AG, Zosmer A, Dean N, Bekir JS, et al. Comparison of intravenous albumin and transfer of fresh embryos with cryopreservation of all embryos for subsequent transfer in prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1996;65:992-996.
24. Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli C, Fortini D, et al. Elective cryopreservation of all pronucleate embryos in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome: efficiency and safety. *Hum Reprod* 1999;14:1457-1460.
25. Lewitt N, Kol S, Manor D, Itskovitz-Eldor J. Comparison of gonadotrophin-releasing hormone analogues and human chorionic gonadotrophin for the induction of ovulation and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a case-control study. *Hum Reprod* 1996;11:1399-1402.
26. Grochowski D, Wolczynski S, Kuczynski W, Domritz J, et al. Correctly timed coasting reduces the risk of ovarian hyperstimulation syndrome and gives good cycle outcome in an *in vitro* fertilization program. *Gynecol Endocrinol* 2001;15:234-238.
27. Al-Shawaf T, Zosmer A, Hussain S, Tozer A, et al. Prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in IVF with or without ICSI and embryo transfer: a modified "coasting" strategy based on ultrasound for identification of high-risk patients. *Hum Reprod* 2001;16:24-30.
28. Levinsohn-Tavor O, Friedler S, Schachter M, Raziel A, et al. Coasting-what is the best formula? *Hum Reprod* 2003;18:937-940.
29. García-Velasco JA, Zúñiga A, Pacheco A, Gómez R, et al. Coasting acts through downregulation of VEGF gene expression and protein secretion. *Hum Reprod* 2004;19:1530-1538.
30. Ulug U, Bahcecı 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;17:310-313.
31. García-Velasco JA, Isaza V, Quea G, Pellicer A. Coasting for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: much do about nothing? *Fertil Steril* 2006;85:547-554.
32. Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intra-venous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD001302.
33. 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;88:982-985.

34. 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;13:2421-2424.
35. Gokmen O, Ugur M, Ekin M, Keles G, et al. Intravenous albumin versus hydroxyethyl starch for the prevention of ovarian hyperstimulation in an *in vitro* fertilization programme: a prospective randomized placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:187-192.
36. Alvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Maestre E, Sanz R, et al. Dopamine agonist cabergoline reduces hemococentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2931-2937.
37. Busso C, Fernández-Sánchez M, García-Velasco JA, Landeras J, et al. 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 Reprod* 2010;25:995-1004.
38. Palomba S, Falbo A, Carrillo L, Villani MT, et al. Metformin reduces risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during gonadotropin-stimulated *in vitro* fertilization cycles: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2011;96:1384-1390.
39. Gurgan T, Demirok A, Guven S, Benkhalifa M, et al. Intravenous calcium infusion resulted in a significantly lower rate of development of OHSS for patients with polycystic ovary syndrome and high risk of OHSS. *Fertil Steril* 2011;96:53-57.