



Síndrome de hiperestimulación ovárica. Actualización, ventajas de su diagnóstico y tratamiento oportuno

Enrique Cervantes¹
Victoria Vallejo Vega²
Rosa Martha Luna Rojas¹
Benjamín Sandler³

¹Reproductive Medicine Associates of New York – International Mexico.

²Residente de Ginecología y Obstetricia. Flushing Hospital NY, EU.

³Mount Sinai School of Medicine

RESUMEN

El síndrome de hiperestimulación ovárica es una de las complicaciones más severas a minimizar o eliminar en las técnicas de reproducción asistida. Se reconoce como una iatrogenia por la hiperestimulación ovárica “controlada”, en búsqueda de un embarazo. La prevención, el reconocimiento temprano y su tratamiento oportuno son los objetivos de esta revisión.

Palabras clave: hiperestimulación ovárica, complicaciones, iatrogenia, hiperestimulación ovárica controlada.

Ovarian hyperstimulation syndrome. Update, advantages of its diagnosis and treatment

ABSTRACT

In reproductive medicine OHSS is one of the most severe complications that need to be minimized or completely eliminated in assisted reproductive techniques (ART). Recognized as a iatrogenic event due to the controlled ovarian hyperstimulation induced to achieve a pregnancy. The prevention, treatment and early diagnosis are the goals of this manuscript.

Key words: Ovarian hyperstimulation, complications, iatrogenic, controlled ovarian hyperstimulation.

Recibido: noviembre 2013

Aceptado: enero 2014

Correspondence

Dr. Enrique Cervantes
Medicina Reproductiva
Ginecología y Obstetricia
Reproductive Medicine Associates of New York
International Mexico
e-mail: ecervantes@rmaofny.com
Phone : (55) 21 67 25 15

Este artículo debe citarse como: Cerrantes E, Vallejo-Vega,V, Luna Rojas RM, Sandler B. Síndrome de hiperestimulación ovárica. Actualización, ventajas de su diagnóstico y tratamiento oportuno. Med Reprod 2014;6:158-168.



Desde hace años, el síndrome de hiperestimulación ovárica ha cuestionado el actuar de los médicos por su compleja fisiopatogenia y sus devastadoras consecuencias en pacientes en edad reproductiva. El síndrome de hiperestimulación ovárica es una iatrogenia ocasionada por la intencionada hiperestimulación ovárica en búsqueda de un embarazo; es la segunda complicación sólo precedida por el embarazo de alto orden fetal, que debe minimizarse o eliminarse en los tratamientos de reproducción asistida.¹ Como auténtica patología, la clínica guarda una estrecha relación con el grado de severidad, reflejado en los signos y síntomas de la paciente y en los cambios enzimáticos, celulares y electrolíticos.

La incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica está subestimada por el amplio universo de clasificaciones clínicas y diferentes operadores independientes en su evaluación; se reporta en 3 a 6% y de 0.1 a 2% en los casos moderados y severos, respectivamente.²

En los últimos 25 años se han descrito diferentes clasificaciones para su prevención y tratamiento. La primera clasificación la propuso Rabau en 1967: dividió en seis grados la severidad del síndrome, posteriormente la modificaron Schenker y Weinstein, en 1978, y lo clasificaron en: leve, moderado y severo y subdividieron la severidad en seis grados. Golan, en 1989, adaptó una clasificación similar que resumió en cinco grados y Navot, en 1992, contribuyó a esta categoría agregando el estado de "crítico". Por último, Rizk y su grupo, en 1999, trataron de resumir la clasificación de Golan al clasificar los grados de severidad en tres categorías: temprano, tardío y sin etiología.³

El síndrome de hiperestimulación ovárica puede ser temprano o tardío. Esta denominación se basa en la presentación de signos y síntomas. Se considera temprano si los signos y síntomas aparecen

entre 3 y 7 días posteriores a la administración de la hormona gonadotropina coriónica humana (hGC). Será tardío cuando sobrepasen los 10 días; por lo general, la fuente de producción es de origen endógeno. Existe mayor predisposición al clasificar en grado de severidad cuando éste es de inicio tardío y es responsable de 70% de los casos de síndrome de hiperestimulación ovárica severo.⁴ Ambas denominaciones o entidades comparten una fisiopatogenia en común al estimular las células de la granulosa por acción directa de hGC lo que desencadena la producción no controlada de sustancias vasoactivas que inducirán una permeabilidad vascular excesiva y pérdidas insensibles.¹

A la fecha, la etiología exacta y responsable del síndrome de hiperestimulación ovárica permanece desconocida y sólo se han identificado características de una población "riesgosa".

Fisiopatología

Se han identificado diferentes sustancias responsables de la fisiopatología y severidad de la enfermedad: prorenina, renina, prostaglandinas, angiotensina II, factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, factor de crecimiento epidérmico.⁵

El factor de crecimiento endotelial vascular producido por las células de la granulosa y considerado una de las sustancias vasoactivas más relevantes en la fisiopatogenia del síndrome de hiperestimulación ovárica tiene una afinidad 50,000 veces más potente que la histamina en cuanto a permeabilidad vascular, el FCEV-1 (Flt-1) y FCEV-2 (Flk1/KDR) expresa su actividad biológica al unirse a los receptores en la capa endotelial. El receptor FCEV-2 ejerce sus propiedades en la regulación de la permeabilidad vascular, angiogénesis y vasculogénesis, y el

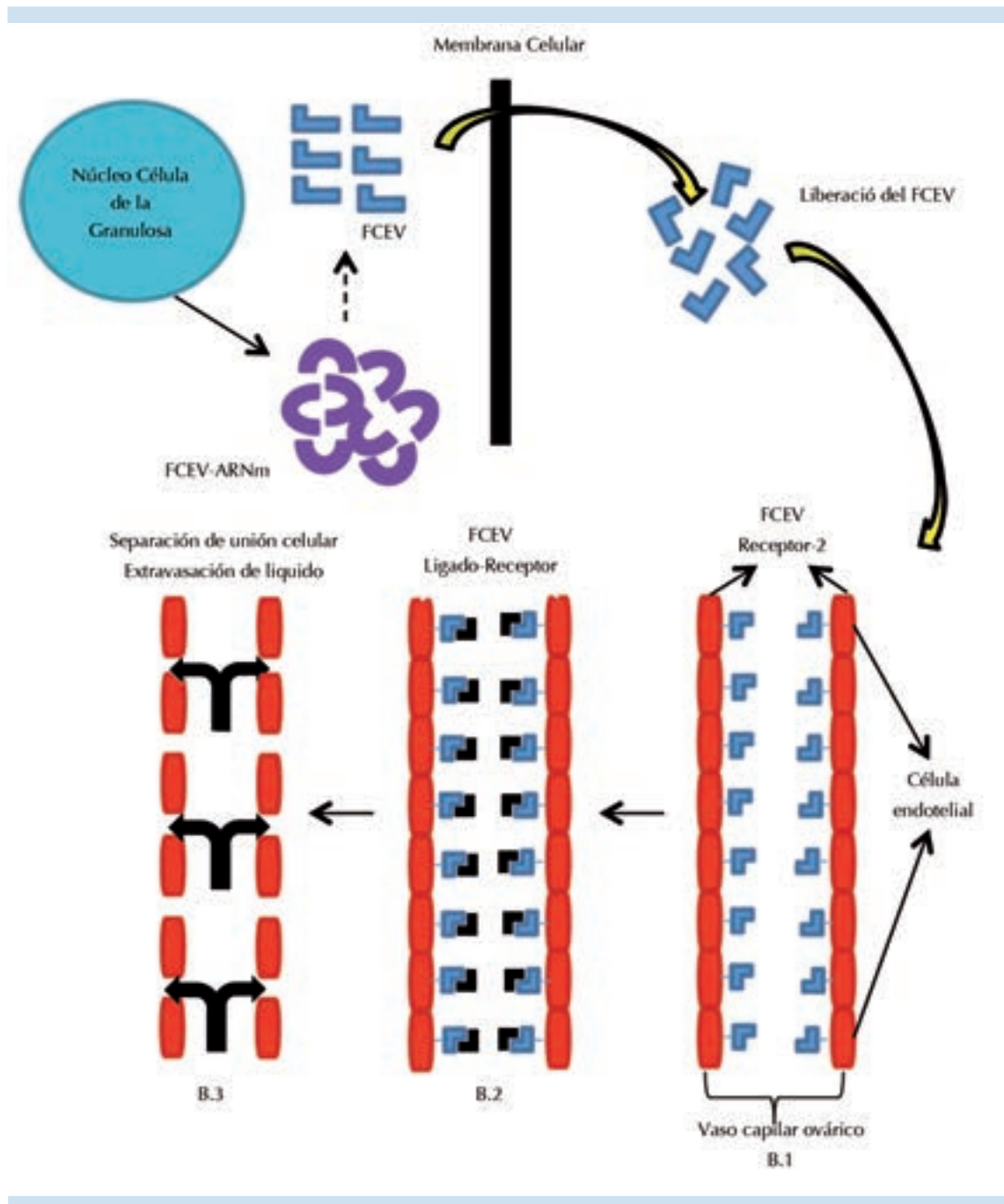


Figura 1. Esquema descriptivo de los mediadores y factores involucrados en la fisiopatología del síndrome de hiperestimulación ovárica. (Adaptada de Gómez et al.)

FCEV-1 interviene en el mantenimiento de las uniones intercelulares endoteliales del vaso.

Además, el FCEV-1 se produce como un receptor soluble (s-FCEV-1) que compite contra los



receptores 1 y 2 en conjunto con el FCEV-2 al inhibir la permeabilidad vascular.⁵

En el síndrome de hiperestimulación ovárica hay una sobreexpresión del FCEV y del FCEV-2 en respuesta a la hCG. Esto provoca un descontrol en la producción de factores, induce una excesiva permeabilidad vascular, pérdidas insensibles que afectan la homeostasis y la función de diferentes sistemas celulares.⁵

En el esquema adaptado se explican de manera gráfica los mediadores y las vías involucradas en el síndrome de hiperestimulación ovárica.

ACTUALIZACIONES

Marcadores genéticos

En los receptores FSH-R y LH-R se han identificado algunas variantes polimórficas que adjudican una regulación directa en respuesta a las gonadotropinas utilizadas.² En un estudio que intencionadamente buscó mutaciones activas se encontró una prevalencia del alelo N680 en pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica severo comparado con los que lo tuvieron moderado. Por desgracia, este alelo no puede predecir el síndrome de hiperestimulación ovárica, sólo se utiliza como indicador en el grado de severidad.^{2,6,7,8}

Suspender el uso de medicamento o retraso en la administración de hGC “Coasting”

Esta técnica, descrita inicialmente en el decenio de 1980 y utilizada en protocolos de inducción de ovulación, se desarrolló con la intención de prevenir o disminuir la severidad de los casos de síndrome de hiperestimulación ovárica. Consiste en detener la administración de gonadotropinas exógenas y, de manera indirecta, disminuir la producción de FCEV por las células de la granulosa. Levinson y sus colaboradores, en el

año 2003, analizaron 10 estudios y encontraron que menos de 2% de las pacientes resultaron con síndrome de hiperestimulación ovárica, con tasas de embarazo aceptables entre 36.5 y 63%.⁹ Aboulghar define como óptimo utilizar el método “coasting” cuando el folículo dominante mida 16 mm y, a su vez, considerar el disparo de hGC cuando las concentraciones de estradiol sean inferiores a 3000 pg/mL.¹⁰ Existen estudios que demuestran que realizar “coasting” por más de tres días resultará en menor cantidad de óvulos aspirados, bajas tasas de implantación y de embarazo en ciclos frescos y en donadoras.^{11,12,13}

Cuenta basal de folículos antrales

La cuenta basal de folículos antrales sirve como herramienta predictiva del síndrome de hiperestimulación ovárica; es un método útil y sencillo de realizar. La identificación ultrasonográfica del ovario y de la imagen clásica en “collar de perlas” mejora la predicción de desarrollo en 79%.¹⁴ En un metanálisis la cuenta basal de folículos antrales demostró ser un excelente marcador de respuesta excesiva a menotropinas, con una sensibilidad de 82% y especificidad de 80%.¹⁵

Hormona anti-mülleriana

En la actualidad la hormona anti-mülleriana, producida por las células de la granulosa en los folículos pre-antrales, se utiliza como un excelente marcador de reserva ovárica y ha demostrado ser exitosa como predictor en respuesta a medicamentos y en la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica. Lo anterior se demostró en una revisión sistemática en donde se estableció una sensibilidad de 82% y especificidad de 76%.¹⁷ Incluso, se considera de mayor precisión que la edad de la paciente, el IMC, las concentraciones de estradiol y el número de óvulos capturados. Sin embargo, aún no se ha

llegado a un consenso para otorgar el punto de corte para su utilización.¹⁶

Maduración *in vitro*

Una medida preventiva es evitar la administración de FSH al inicio del ciclo, lo que puede efectuarse por medio de la maduración *in vitro* de los óvulos. Consiste en la obtención de óvulos inmaduros (folículos de menos de 12 mm después de la administración de hCG) que serán cultivados y madurados durante 24-48 horas, posteriormente se fertilizan y transfieren. Este método se ha recomendado en pacientes con síndrome de ovario poliquístico de manera preventiva; sin embargo, se reportan tasas de implantación bajas de 10.9% y embarazo clínico de 23.8%.¹⁷

Agonistas y antagonistas de rescate

Los antagonistas de hormona liberadora de gonadotropinas (ant-GnRH) de rescate suprimen rápidamente la elevación de las concentraciones de estradiol en pacientes que requieren días adicionales de tratamiento en ciclos estimulados con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (ag-GnRH). Hill y colaboradores analizaron una población riesgosa a la que administraron en día 3, 250 mcg de antagonistas de hormona liberadora de gonadotropina ant-GnRH, luego menopausinas y la compararon con un grupo de altas respondedoras, a quienes administraron hCG por criterios foliculares de madurez y concentraciones de estradiol mayores de 4000 pg/mL. Con la primera dosis de ant-GnRH se reportó una disminución promedio de 35% en las concentraciones de estradiol sin diferencia en el porcentaje de madurez ovular, similares tasas de fertilización, de grados de embriones de alta calidad en día 3 y blastocisto, y tasas similares de nacidos vivos. Concluyeron que indicar ant-GnRH de rescate en altas respondedoras es una opción que evita la cancelación

del ciclo, sin afectar la calidad ovular y el desarrollo embrionario.¹⁸

Otro nuevo esquema preventivo consiste en administrar ant-GnRH posterior a la aspiración folicular, seguido de criopreservación de los óvulos o embriones. Este esquema reinicia el antagonista en día 3 postaspiración durante una semana, con lo que disminuyen los síntomas y se evita la hospitalización de las pacientes y la recuperación es más rápida.¹⁹ Al-boulghar y sus coautores realizaron un estudio controlado y con asignación al azar en el que evaluaron pacientes con riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica que utilizaron como medida preventiva ant-GnRH o método de Coasting.¹⁰ En el grupo de "coasting" se incluyeron las pacientes que continuaron con la administración de análogos de hormona liberadora de gonadotropinas (ant-GnRH) y suspendieron las gonadotropinas exógenas. En el otro grupo de ant-GnRH se analizaron las pacientes que suspendieron los análogos de GnRH y recibieron antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas ant-GnRH a dosis de 250 mcg al día y continuaron con gonadotropinas exógenas en una dosis de 75 UI hasta la administración de hCG. En el grupo que recibió ant-GnRH se demostró una media de mejor calidad embrionaria (2.87 ± 1.2 vs 2.21 ± 1.1 , $P=0.0001$), mayor cantidad de óvulos obtenidos (16.5 ± 7.6 vs 14.06 ± 5.2 $P=.02$) menos días de *coasting*. El promedio de ant-GnRH fue de $1.74 \text{ mcg} \pm 0.91$ sin que se demostrara una diferencia en la tasa de embarazo clínico entre los dos grupos o algún caso de síndrome de hiperestimulación ovárica.

Giles y su grupo evaluaron una población de 30 donadoras que dividieron en tres grupos e iniciaron con ag-GnRH, placebo o ant-GnRH el día de la aspiración folicular continuándolo por 10 días. Concluyeron que las pacientes que recibieron ant-GnRH tuvieron menor disminu-



ción de líquido ascítico en la cavidad, y en el tamaño ovárico.²⁰

Ag-HLG como inductor de maduración ovular

Los ag-GnRH, como inductores de maduración ovular, son una excelente opción para este tipo de pacientes. Se consigue la suficiente liberación endógena de hormona luteinizante y ayuda a concluir la primera división meiótica en el óvulo con aceptables tasas de maduración y disminución en casos de síndrome de hiperestimulación ovárica.²¹

Itzkovitz-Eldor y sus colaboradores fueron algunos de los primeros que reportaron este beneficio al administrar un bolo de ag-HLG (0.2 mg) a pacientes con riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. Esos investigadores analizaron a pacientes de fertilización *in vitro* (FIV) con concentraciones de estradiol mayores de 3000 pg/mL y más de 20 folículos en ambos ovarios y evitaron la aparición de síntomas.²² Empeaire y su grupo reportaron una alternativa de distinta vía de administración, analizaron los ciclos de inducción de ovulación con la administración de 200 mg de busarelina intranasal tres veces en un lapso de 8 horas.²³ Este tipo de ciclos se traduce, invariablemente, en fases lúteas deficientes por la pobre esteroidogénesis secundaria a la constante retroalimentación negativa, y a la vida media del medicamento.

Soporte de fase lútea

Hace poco, con el propósito de corregir esta variable, Humaidan y su grupo investigaron el efecto de los agonistas en la fase lútea; a un grupo le administraron una dosis suplementaria de 1500 UI de hGC a las 12 horas y a otro grupo 1500 UI a las 35 horas. Encontraron que el momento óptimo de administración y con mejores resultados es el posterior a la aspiración folicular (35 horas). El mismo autor, en un estudio observacional, analizó el efecto

en 12 pacientes con riesgo elevado de hiperestimulación Ovárica con más de 25 folículos estimulados mayores de 11 mm en el último día de estimulación; lograron la transferencia en fresco de todos los ciclos y obtuvieron tasas de 50% en embarazo clínico y en tasa de nacido vivo por ciclo.²⁴

Shapiro y sus colaboradores estudiaron 182 pacientes con riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica tratadas con el "dual trigger" (doble gatillo) que consiste en la administración de 4 mg de acetato de leuprolide y 1428 UI de hCG, con una media de más de 28 folículos el día de ag-HLG y encontraron tasas de implantación de 49% y de embarazos en curso de 58% por transferencia.²⁵

Con este principio, Orvieto y colaboradores utilizaron el protocolo ultrashort GnRH-ag/GnRH-ant en pacientes con pobre respuesta a la estimulación, baja calidad de embriones y con tratamientos de FIV fallidos; sustituyeron la hCG con dosis de GnRH-ag para la maduración final de los oocitos. El resultado consistió en la eliminación del síndrome de hiperestimulación ovárica severo.²⁶

Cabergolina

La permeabilidad vascular aumentada en el síndrome de hiperestimulación ovárica secundaria a la secreción de FCEV activa a los receptores endoteliales y les causa pérdidas insensibles. La administración de un agonista dopaminérgico inactiva al receptor FCEV-2 y previene estas pérdidas. La prescripción de cabergolina en dosis de 0.5 mg al día, con inicio el día de la administración de hGC durante ocho días consecutivos, se relaciona con disminución de su prevalencia. Hace poco, en una revisión sistemática que analizó cuatro estudios con asignación al azar de la indicación profiláctica de cabergolina *versus* placebo en ciclos de fertilización *in vitro* encontró disminución de la incidencia de síndrome de hiperestimulación

ovárica, pero no de la severidad de sus síntomas, sin que ello afectara los resultados.²⁷

Debido a que la relación entre FCEV y síndrome de hiperestimulación ovárica está bien establecida se desarrolló un antagonista del FCEV llamado SU 541, que bloquea el receptor 2 del FCEV. Desafortunadamente ese fármaco no está indicado en el tratamiento de pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica debido a sus efectos adversos: tromboembolismo, vómito y el posible riesgo al inicio del embarazo.²⁸

Criopreservación

La criopreservación de embriones es una excelente opción para evitar el síndrome de hiperestimulación ovárica tardío. En una revisión reciente de Cochrane se concluye que en la actualidad no se dispone aún de suficiente evidencia para sustentar esta opción de manera rutinaria. Sin embargo, en otro artículo que evalúa la repercusión en la reproducción en

vitrificación ovular se concluye que el proceso de fertilización es menos eficiente, con tasas de implantación similares, sin riesgo aumentado de aneuploidía y porcentajes similares en embarazos en curso por embrión transferido.²⁹

Nuevo algoritmo de prevención para ambos protocolos

Hace poco, Pananikolaou y sus colaboradores establecieron un algoritmo de prevención y tratamiento. La secuencia superior (morada-tradicional) es válida para agonistas y antagonistas de GnRH. La secuencia inferior (azul-innovación) es viable con antagonistas de GnRH.⁴

Reconocimiento de la patología y manejo en Reproductive Medicine Associates de Nueva York (RMANY)

Las estimulaciones ováricas descontroladas suelen pasar inadvertidas como resultado de

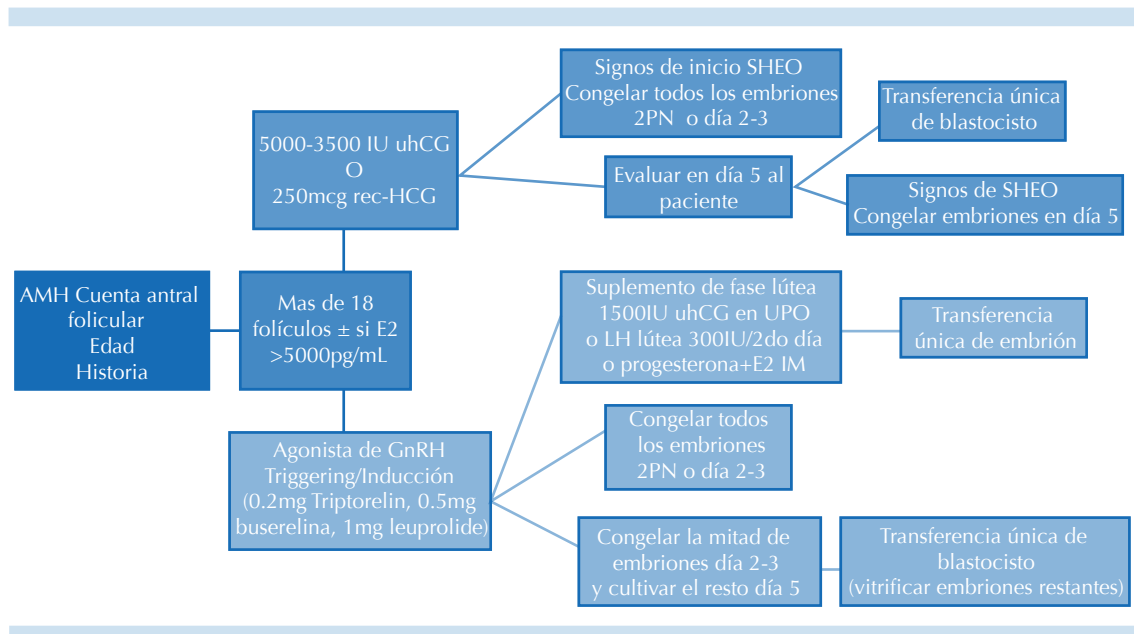


Figura 2. Algoritmo propuesto por Papanikolaou y sus colaboradores. Adaptado de "Nuevo algoritmo para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica".



la falta de seguimiento folicular frecuente y de monitoreo estricto de las concentraciones séricas de estradiol. Cuando esta situación se revierte es fácil identificar, modificar y ajustar las dosis de los medicamentos, con lo que disminuye la severidad del caso o se decide la cancelación del ciclo.

En pacientes con predisposición al síndrome de hiperestimulación ovárica se sigue un protocolo antagonista, por las ventajas derivadas del mecanismo de acción de los medicamentos. Para evitar la exposición a la hGC también pueden indicarse inductores de la maduración, por ejemplo, acetato de leuprolide a la dosis de 5 mg/1 mL; es decir, 1 mg (20 UI cada 12 horas por dos dosis) con suplementación de fase lútea con 2 mg de estradiol por vía oral cada 12 horas y 50 mg al día de progesterona intramuscular. Hoy día también se recurre al “doble disparo” que consiste en la administración de 1500 UI de hGC posterior a la aspiración folicular, como soporte de la fase lútea.

La administración de cabergolina a dosis de 0.5 mg al día, durante siete días, es también una opción que se indica de acuerdo con la severidad de los síntomas. Los estudios de evaluación rutinaria son:

- Biometría hemática con diferencial
- Pruebas de funcionamiento hepático
- Química sanguínea
- Electrolitos séricos

Ultrasonografía intencionada para búsqueda de líquido libre y tamaño de anexos.

El departamento de enfermería desempeña un papel decisivo en el tratamiento y seguimiento de las pacientes y en menos ingresos al hospital. Hace poco, en el Congreso de la Asociación Americana de Medicina Reproductiva (ASRM 2012) nuestro departamento de enfermería obtuvo el premio de investigación por un trabajo relacionado con la identificación y abordaje temprano de pacientes con síndrome de hiperes-

Cuadro 1. Clasificación del síndrome de hiperestimulación ovárica propuesta por Navot en donde con base en datos clínicos y de laboratorio se establece el grado de severidad de la afectación

Leve	Moderado	Severo	Critico
Incomodidad abdominal	Vómito	Ascitis severa	Abdomen tenso secundario a ascitis
Náusea	Dolor abdominal	Hidrotórax	Hipoxemia
Distensión abdominal	Evidencia ultrasonográfica de ascitis	Hematócrito >45%	Fusión pericárdica
Ovarios ≤5 cm	Hematócrito ≥ 41%	Leucocitos > 15,000/mm ³	Hematócrito > 55%
	Leucocitos > 10,000/mm ³	Oliguria	Leucocitos >25,000/mm ³
	Ovarios > 5 cm	Creatinina 1-1.5 mg/mL	Oliguria o anuria
		Depuración de creatinina >50 mL/min	Creatinina > 1.5 mg/dL
		Disfunción hepática	Depuración de creatinina < 50mL/min
		Anasarca	Insuficiencia renal
		Ovarios evidentemente aumentados de tamaño.	Fenómenos tromboembólicos
			Síndrome de distrés respiratorio agudo
			Ovarios evidentemente aumentados

timulación ovárica. Con el trabajo del grupo de enfermeras se consiguió disminuir la severidad de los casos sólo con la constante comunicación con las pacientes y con la identificación de los signos de alarma temprana.³⁰

Las enfermeras revisan diariamente el cumplimiento de las medidas descritas tendientes a disminuir los síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica: actividad moderada, hidratación con soluciones salinas y electrolíticas, administración de líquidos intravenosos si el grado de deshidratación es sintomatológico (esto lo hacen en sus domicilios). Cuando los síntomas respiratorios y la incomodidad al decúbito son pronunciados, luego de una extravasación importante de líquidos, se opta por la paracentesis ambulatoria y anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. En pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica de moderado a severo la paracentesis logra importante disminución de los síntomas por la depuración de creatinina y secreción de orina, menos molestias respiratorias, disminución del hematócrito y osmolaridad de la sangre. En un estudio reciente de Qublan y su grupo se demos-

tró que con múltiples aspiraciones de líquido ascítico (hasta 2,500 mL en cada ocasión) las pacientes experimentaron una mejoría significativa en la tasa de embarazo y una clara disminución en la tasa de abortos. Y menor estancia hospitalaria.³¹

En la mayoría de los casos la primera opción de atención es la transferencia de embriones en estadio de blastocisto, con la intención de transferir o vitrificar los embriones para transferirlos en un ciclo subsecuente.

CONCLUSIÓN

La fisiopatología del síndrome de hiperestimulación ovárica sigue siendo un proceso complejo e interactivo entre la carga folicular, el medicamento administrado y quizá las modificaciones epigenéticas a una sobreexpresión de moléculas a las que se reconoce el protagonismo a lo largo de la evolución de la enfermedad. Prevenir, reconocer a tiempo y adoptar las medidas terapéuticas o preventivas descritas marcan la diferencia para conservar la salud de la paciente, y seguir obteniendo tasas de embarazo aceptables.

Cuadro 2. Clasificación de Gardner que analiza los factores predisponentes al síndrome de hiperestimulación ovárica de alto y bajo riesgo¹

Factores de riesgo asociados con el síndrome de hiperestimulación ovárica	
Alto riesgo	Bajo riesgo
Pacientes <35 años	Pacientes > 35 años
Ovarios con características de síndrome de ovario poliquístico	Hipogonadotrópica
Sedentarismo	Complexión robusta
Concentraciones de estradiol (TRA >4000 pg/mL)	Bajas concentraciones de estradiol
Inducción de ovulación (> 1700 pg/mL)	Pobre respuesta a las gonadotropinas
<ul style="list-style-type: none"> • 20 folículos estimulados con técnicas de reproducción asistida • 6 folículos en inducción de ovulación 	
Embarazo	Baja cuenta de folículos antrales
hGC como suplementación para fase lútea	Altas concentraciones de FSH en día 3 del ciclo
Protocolo de estimulación con regulación a la baja (Down regulation)	Sin suplementación de fase lútea
Concentraciones elevadas de hormona anti-mülleriana	Citrato de clomifeno o menotropinas



REFERENCIAS

- Gardner D, Weissman A, Howels CM, Shoham Z. Textbook of Assisted Reproductive Techniques. Volume Two: Clinical Perspectives; Severe Ovarian hyperstimulation syndrome. 4th ed (CITA INCOMPLETA; FALTA LA CIUDAD DONDE SE UBICA LA EDITORIAL Y EL NOMBRE DE ÉSTA Y LAS PÁGINAS DEL LIBRO EN DONDE ESTÁ EL SUSTENTO DE LA REFERENCIA), 2012.
- Marzal A, Holzer H, Tulandi T. Future Developments to Minimize ART Risks. *Semin Reprod Med* 2012;30:152-160.
- Grossman LC, Michalakis KG, Browne H, Payson, Segars JH. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment síndrome. *Fertility and Sterility* 2010; 94:1392-1398.
- Papanikolaou EG, Humaidan P, Polyzos N, Kalantaridou S, Kol S, Benadiva C, Tournaye H, Tarlatzis B. New algorithm for OHSS prevention. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2011;9:147.
- Gomez R, Soares SR, Busso C. García-Velasco JA, Simon C, Pellicer A. Physiology and Pathology of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Seminars in Reproductive Medicine* 2010;28:448-457.
- Kaiser UB. The pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:729-732.
- Lussiana C, Guani B, Mari C, Restagno G, Massobrio M, Revelli A. Mutations and polymorphisms of the FSH receptor (FSHR) gene: clinical implications in female fecundity and molecular biology of FSHR protein and gene. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63:785-795.
- Daelemans C, Smits G, de Maertelaer V, et al. Prediction of severity of symptoms in iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome by follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6310-6315.
- Levinson-Tavor O, Friedler S, Schachter M, Raziel M, Raziel A, Strassburger D, et al. Coasting: what is the best formula? *Hum Reprod* 2003;18:937-40.
- Aboulghar M. Agonist and antagonist coast. *Fertility and Sterility* 2012;97:523-526.
- Delvigne M. Oocyte quality and IVF outcome after coasting to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Fertil Womens Med* 2003;48:25-31.
- Isaza V, et al. Oocyte and embryo quality after coasting the experience of ovum donation. *Hum Reprod* 2002;17:1777-82.
- Ulug U, et al. The significance of coasting duration during ovarian stimulation for conception in assisted fertilization cycles. *Hum Reprod* 2002;17:310-313.
- Delvigne A, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicenter study II Multiple discriminant analysis for risk prediction. *Hum Reprod* 1993;8:1361-6.
- Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:46-54.
- Lee TH, Liu CH, Huang CC, et al. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2008;23:160-167.
- Le Du A, Kadoch IJ, Bourcigaux N, et al. In vitro oocyte maturation for the treatment of infertility associated with polycystic ovarian syndrome: the French experience. *Hum Reprod* 2005;20:420-424
- Hill MJ, et al. GnRH antagonist rescue in high responders at risk for OHSS results in excellent assisted reproduction outcomes. *Reproductive BioMedicine Online* 2012;http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.05.004
- Lainas TG, Sfountouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Kolibianakis EM. Management of severe early ovarian hyperstimulation syndrome by re-initiation of GnRH antagonist. *Reprod Biomed Online* 2007;15:408-412.
- Giles J, Requena A, García-Velasco JA, Pacheco A, Pellicer J, Pellicer A. GnRH analogue for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a pilot study. *Fertil Steril* 2009;91(4, Suppl):1366-1369.
- Kol S. Severe OHSS: yes there is a strategy to prevent it. *Hum Reprod* 2000;15:2266-2267.
- Itskovitz J, Boldes R, Levron J, Erlik Y, Kahana L, Brandes JM. Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome by gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1991;56:213-20.
- Empeaire et al. Triggering ovulation with endogenous luteinizing hormone may prevent OHSS. *Fertil Steril* 1991;56:506-10.
- Humaidan P, Papanikolaou EG, Kyrou D, Alsbjerg B, Polyzos NP, Devroey P, Fatemi HM. The luteal phase after GnRH-agonist triggering of ovulation: present and future perspectives. *Reproductive BioMedicine Online* 2012;24:134-141.
- Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C. Comparison of 'triggers' using leuprolide acetate alone or in combination with low-dose human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2011;95:2715-2717.
- Orvieto R, Nahum R, Zohav E, Liberty G, Anteby EY, Meltzer S. GnRH-agonist ovulation trigger in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF with ultrashort flare GnRH-agonist combined with multidose GnRH-antagonist protocol. *Gynecological Endocrinology* 2012; Early Online: 1-3.
- Youssef MA, van Wely M, Hassan MA, et al. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:459-466.

28. Gómez R, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Vascular endothelial growth factor receptor-2 activation induces vascular permeability in hyperstimulated rats, and this effect is prevented by receptor blockade. *Endocrinology* 2002;143:4339-4348.
29. Forman EJ, Li X, Ferry KM, Scott K, Treff NR, Scott RT. Oocyte vitrification does not increase the risk of embryonic aneuploidy or diminish the implantation potential of blastocyst created after intracytoplasmic sperm injection: a novel, paired randomized controlled trial using DNA fingerprinting. *Fertility and sterility* 2012;98(3).
30. Hilde IG, Cotton RN, Melanie-Acosta RN, Lee J, Michael-Whitehouse BS. Nurses make the difference: Vigilant communication may help patients with severe OHSS avoid medical intervention. *Nurse Winner Award* 2012.
31. Qublan HS, Al-Taani MI, Megdadi MF, Metri RM, Al-Ahmad N. Multiple transvaginal ascitic fluid aspirations improves the clinical and reproductive outcome in patients undergoing in vitro fertilization treatment complicated by severe early ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynecol* 2012;32:379-382.