

# **SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA GRAVE**

## **PRESENTACIÓN DE UN CASO**

**DR. FAUSTO PADILLA GUEVARA**

Gineco-Obstetra, Cirujano Oncólogo

Médico tratante ecografista de emergencia, Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor

**DRA. MARÍA MORALES RIOFRÍO**

Gineco-Obstetra

**MED. ANDREA TINOCO VERGARA**

Médico General

### **RESUMEN**

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es un trastorno iatrogénico que se produce tras la administración exógena de inductores de la ovulación, en especial con el uso de gonadotropinas. Su forma grave tan solo se presenta en 1 a 3% de los casos y se caracteriza por el crecimiento de múltiples grandes folículos con un aumento patológico de la permeabilidad capilar que puede ocasionar ascitis, hidrotórax, hemoconcentración, hipovolemia y trastornos electrolíticos; desequilibrio homeostático que puede poner en peligro la vida de la paciente. Se presenta el caso de una paciente de 20 años de edad con infertilidad primaria que fue inseminada artificialmente luego de un tratamiento ininterrumpido de 10 días con gonadotropinas. La paciente presentó un SHO grave que requirió la pronta hospitalización y tratamiento inmediato.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de hiperestimulación ovárica, síndrome de hiperestimulación ovárica grave, gonadotropinas.

### **SUMMARY**

The ovarian hyperstimulation syndrome (OHS) is an iatrogenic problem that is produced after exogenous ovulation induction, specially with the use of gonadotropins. Severe cases may present in 1 to 3% of all cases, and it is characterized by the growth of large multiple follicles with pathologic increase of capillar permeability that may cause ascitis, hydrothorax, hemoconcentration, hypovolemia and electrolytic problems; homeostatic imbalance that may threaten patient's life. We present a case of a 20 year old patient with primary infertility receiving artificial insemination after a 10 days continuous gonadotropin treatment. The patient presented a sever case of OHS that required prompt hospitalization for its management and treatment.

**KEY WORDS:** Ovarian hyperstimulation syndrome, severe ovarian hyperstimulation syndrome, gonadotropins.

### **INTRODUCCIÓN**

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) se define como una respuesta suprafisiológica del ovario desencadenada tras la administración exógena de gonadotropina coriónica humana (hCG) en la culminación de un ciclo de hiperestimulación ovárica controlada (HOC) (1,2). Representa actualmente, junto con el embarazo múltiple, la complicación más relevante de las técnicas de reproducción asistida (2-4).

La hCG provoca una luteinización folicular masiva, con liberación de mediadores intraováricos que inducen un aumento de la permeabilidad capilar asociada a un aumento de la angiogénesis. El aumento de la permeabilidad capilar produce depleción de la albúmina al espacio extravascular, con aumento de la presión oncótica y extravasación de líquido al tercer espacio con la consiguiente hemoconcentración y ascitis, produciéndose además: hipovolemia, edema, hidrotórax y/o hidropericardio y finalmente daño cardiaco, pulmonar, hepático y renal (5).

Los factores implicados en su etiología son: estrógenos, progestágenos, prostaglandinas (5), pro-renina plasmática (6), andrógenos y citoquinas (5), de los cuales al factor vascular de crecimiento endotelial (FVCE) puede ser uno de sus mecanismos básicos (3,5). Factores de riesgo involucrados en el desarrollo de esta entidad incluyen: edad menor de 35 años, mujeres delgadas, síndrome de ovario poliquístico, número de folículos de tamaño mediano mayor de 30, estradiol superior a 4,000 pg/ml, protocolo con análogos de GnRH, administración de hCG y el embarazo (5,7). De los anteriormente mencionados el de mayor predisposición a la forma severa es el ovario poliquístico (5).

Se admiten 3 tipos de hiperestimulación: leve, moderada y grave basados en los hallazgos ecográficos, datos de laboratorio y en la clínica (2,3,5,7,8). La incidencia del SHO moderado y severo varía desde 3.1-6% y de

0.25-1.8%, respectivamente (5,9). La tasa de embarazo reportada varía de 34.6% a 91%, observándose también una alta incidencia de embarazos múltiples entre un 10% y 42%. Sin embargo, no es frecuente la asociación entre el SHO con embarazo heterotópico (5,10).

En función del momento de aparición de los signos clínicos el SHO puede ser: temprano, si se inicia de 3 a 10 días después de la administración de hCG o tardío, si se inicia de 12 a 17 días después, más relacionado con la aparición del embarazo (2,5,11). El SHO es autolimitado (10 a 14 días) y con la aparición de la menstruación pasa rápidamente (5).

El tratamiento depende de su gravedad; así el SHO leve cede al reposo y la hidratación oral; en el SHO moderado el tratamiento es sintomático: analgésicos, antieméticos, buena hidratación y reposo, observación ambulatoria, monitoreo ecográfico y de laboratorio. En el SHO severo la paciente debe ser hospitalizada, debiéndose realizar periódicamente: radiografías de tórax, ecografías abdominales y exámenes sanguíneos, control diario de peso y diuresis, además de vigilar su estado hemodinámico (5). Se pueden utilizar expansores plasmáticos (albúmina) cuando el caso lo amerite (5,12), al igual que diuréticos o paracentesis evacuadora (5).

Los mayores peligros del SHO son la falla renal, fenómenos tromboembólicos y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (5). El tratamiento quirúrgico solamente está indicado en caso de hemorragia intraperitoneal, torsión o rotura de los quistes ováricos (13-15).

### **CASO REPORTE**

Paciente femenino de 20 años que ingresa a la Maternidad Sotomayor el 7/dic/05 después de haber sido tratada en una institución médica particular por infertilidad primaria donde le efectuaron estimulación ovárica con gonadotropina menopáusica humana (HMG) que se inició el 20/11/05 al 30/11/05 aplicándose a nivel periumbilical 75 UI, 1 ampolla diaria por 10 días mas 2 amp de hCG sub-unidad Beta 5,000 UI, total 10,000 UI IM en 1 solo día (día 11). Luego de lo cual se efectuó una inseminación artificial a las 32 horas. Paciente posteriormente presenta malestar general, náuseas, hiporexia y vómitos postprandiales. Al examen físico se la observa pálida, con edema generalizado, conciente y orientada. Con signos vitales presión arterial 102/71 mmHg, pulso 90 por min y una saturación de oxígeno del 99%. Llamaba la atención el abdomen distendido, doloroso en hipogastrio con ruidos hidroaéreos presentes y matidez a la percusión. Paciente no toleraba el decúbito dorsal.

A la ecografía pélvica presentaba un útero en anteversión que medía 6.32 cm de longitud, 4.33 cm diámetro A-P y el transversal de 3.84 cm. Los ovarios se presentaban hiperestimulados con múltiples grandes quistes tanto el derecho como el izquierdo. El ovario derecho medía 8.72 cm x 8.45 cm con múltiples grandes quistes uno de los cuales medía 3.46 cm x 2.92 cm. El ovario izquierdo medía 8.33 cm x 8.99 cm presentando igualmente múltiples grandes quistes, el de mayor de 2.88 cm x 3.49 cm. Al rastreo igualmente se encontró gran ascitis (**Fig 1a, 1 b y 2**). Existía hiperplasia endometrial ya que la línea endometrial era de 1.39 cm. Abdominalmente a la ecografía se encontró un hígado de aspecto normal con vesícula biliar distendida por el ayuno de paredes delgadas sin cálculos en su interior. Espacio de Morrison mas colédoco 0.33 cm, porta 0.73 cm. Riñón, páncreas y bazo se encontraban de aspecto y tamaño normal. La impresión diagnóstica en ese momento era de un SHO grave con gran ascitis debido al tratamiento por infertilidad.

La paciente ingresó a la UCI donde durante su estancia se le practicaron diferentes exámenes de laboratorio (biometrías, electrolitos, pruebas de la coagulación, enzimas hepáticas y renales, proteínas, exámenes de orina, etc) los que señalaban claramente leucocitosis con hemoconcentración, alteración hepática, azoemia, hipercoagulabilidad y desbalance hidroelectrolítico. Se le realizó además pruebas específicas como: CA 125, Antígeno CE, progesterona y estradiol que reflejaban un aumento importante.

Además se le practicaron varias ecografías abdominopélvicas de control que demostraron en un principio que su ascitis aumentaba por lo que se le realizó bajo guía ecográfica paracentesis evacuadora de líquido ascítico en 2 ocasiones. En la primera paracentesis se extrajeron 1,700 cc de líquido ascítico de color concho de vino claro espumoso, el mismo que al ser estudiado por citología concluyeron que se trataba de un frotis inflamatorio. Luego de 4 días se realizó la segunda paracentesis extrayéndose esta vez 390 cc de líquido ascítico amarillo claro. Posteriormente la ascitis empezó a disminuir.

Así mismo en los controles ecográficos se encontró “derrame pleural bilateral” a manera de imagen en semiluna en los espacios costodiafragmáticos derecho e izquierdo midiendo en su diámetro más ancho 2.63

cm y 4.07 cm respectivamente (**Fig 3**). Este derrame que persistió algunos días se resolvió espontáneamente con el tratamiento clínico.

Casi al mes de permanecer hospitalizada al realizarle una prueba de embarazo en sangre esta resultó ser positiva y días más tarde a la ecografía pélvica se observó un útero aumentado de tamaño con gran hiperplasia endometrial de contenido hipocogénico con ovarios hiperestimulados más del lado izquierdo con presencia de luteomas en su interior. Se sugirió entonces una hCG subunidad beta cuantitativa para descartar coriocarcinoma obteniendo durante los controles: 23/dic/05 = 906 mUI/ml; 26/dic/05 = 1,753 mUI/ml; 29/dic/05 = 1,180 mUI/ml y finalmente el 2/ enero/06 = 1,713.00mUI/ml.

Los resultados anteriores nos hicieron pensar que se trataba de un embarazo incipiente, lo que fue reforzado por ecografía transvaginal que mostraba un saco gestacional sin embrión, ni anillo vitelino. En el transcurso de los días el saco gestacional desapareció espontáneamente y luego de 1 semana volvió a aparecer con las mismas dimensiones, sin anillo vitelino ni embrión, por lo que se concluyó que se trataba de un “pseudosaco gestacional” ya que nunca progreso en los siguientes días, desapareciendo totalmente.

Durante su estancia esta paciente fue estabilizada hemodinámicamente, se le suministró antibióticoterapia de amplio espectro, tipo tienam, que luego fue sustituido por maxipime, diuréticos de asa tipo furosemida y albumina humana además de soporte nutricional. También se suministró fraxiparina, ranitidina, primperan y ursofalk, polipéptidos, bicarbonato y dieta blanda.

Gracias al tratamiento los exámenes de laboratorio empezaron a mejorar con disminución de la leucocitosis, normalización de las enzimas hepáticas y tiempos de coagulación. La azoemia y los electrolitos que durante el ingreso estaban elevados al final del tratamiento se normalizaron. Se evacuó la ascitis y el edema generalizado desapareció finalmente. De esta forma la paciente mejoró su condición clínica y después de permanecer 1mes 4 días hospitalizada (7/12/05 al 11/1/06) sintiéndose mejor pide alta a petición comprometiéndose a controles periódicos en la Maternidad Sotomayor.

## DISCUSIÓN

Esta paciente tenía todos los criterios para pensar en un SHO, por el antecedente de haber recibido terapia de estimulación ovárica con HMG y HCG desarrollando su cuadro aproximadamente 7 días después haber iniciado su cuadro clínico. Cabe señalar además que el SHO era grave debido a la presencia de: a. Múltiples quistes de grandes tamaños en ambos ovarios en respuesta a la acción de las gonadotropinas; b. La gran ascitis, derrame pleural bilateral y edema generalizado como consecuencia de la permeabilidad capilar aumentada; c. Las alteraciones de laboratorio (leucocitosis: 34,490 x mm<sup>3</sup>) y segmentados elevados (87%), hemoconcentración con un hematocrito de 47%, alteraciones electrolíticas con hiponatremia (127 meq/l), hipercalcemia (6.2 meq/l) e hipercalcemia (9.5 meq/l), prolongación de los tiempos de coagulación, aumento de sustancias de excreción renal (Urea 52.7 mg/dl y creatinina de 1.2 mg/dl) e hipoproteinemia (2.19 gr/dl) con test de Rivalta negativa. Todo lo cual demostraba la existencia de un evidente fallo multiorgánico. Además las pruebas específicas: Ca 125 266.3 UI/ml, progesterona 80 mg/dl y estradiol > 3,000 pg/ml, nos indicaban también la persistencia de hiperestimulación.

Todos los hallazgos clínicos y de laboratorio eran compatibles con un proceso de hiperestimulación severo con afectación de órganos distantes como ovarios, hígado, pulmones y riñones que reflejan una exagerada respuesta a las gonadotropinas instauradas en el proceso de estimulación ovárica y una marcada permeabilidad capilar multisistémica como consecuencia de esta hiperestimulación lo cual hizo que esta paciente requiriera hospitalización y tratamiento inmediato. Las medidas terapéuticas estuvieron encaminadas a:

- 1) Mantener el volumen intravascular; en el presente caso se utilizó dextrosa al 5% en agua a la que se tuvo que agregar posteriormente albúmina humana para ayudar a restaurar la presión oncótica.
- 2) Forzar diuresis para disminuir ascitis administrando furosemida.
- 3) Optimizar función hepática y renal, las cuales mejoraron al corregir la hipovolemia.
- 4) Evacuar ascitis mediante 2 paracentesis.
- 5) Policultivos que me permitieron elegir la antibióticoterapia más eficiente.

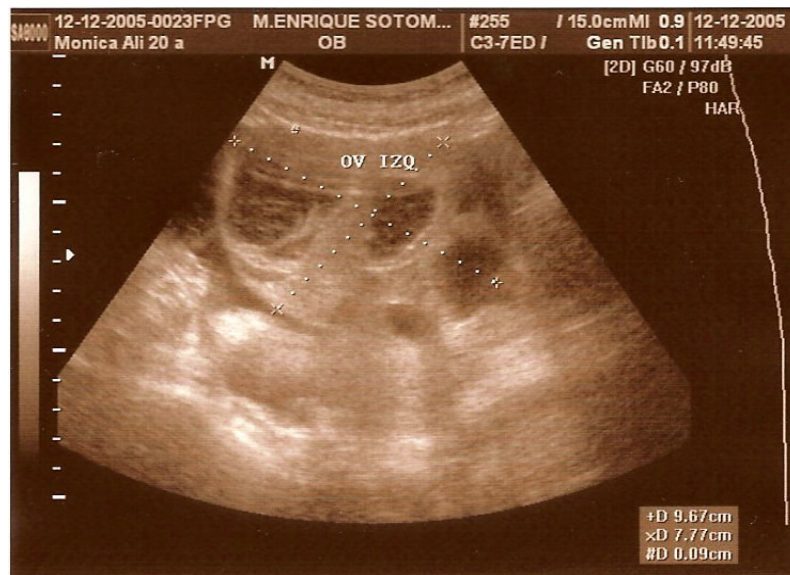
La clave en el control del SHO es la detección del mismo en su fase temprana. Se recomienda practicar ecografías de control, así como determinaciones de estradiol, vigilar los factores de riesgo e interrumpir la administración de gonadotropinas cuando la respuesta ovárica resulta exagerada. El pronóstico, si es diagnosticado a tiempo, es bueno ya que se trata de una enfermedad autolimitada; sin embargo se conocen

casos de muertes relacionadas con la forma grave aunque la documentación en relación a estos incidentes es escasa.

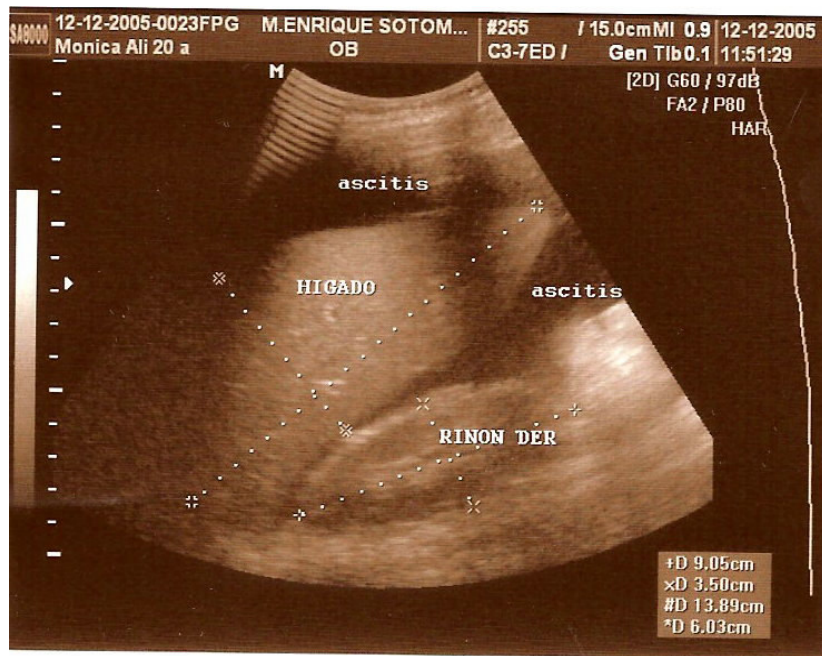
En el presente caso la paciente mejoró su condición clínica y aunque su evolución fue lenta (1 mes aproximadamente), debido al extenso compromiso multiorgánico, se lograron corregir a tiempo los efectos de la hiperestimulación y en la actualidad se encuentra en condición estable.

## **BIBLIOGRAFÍA**

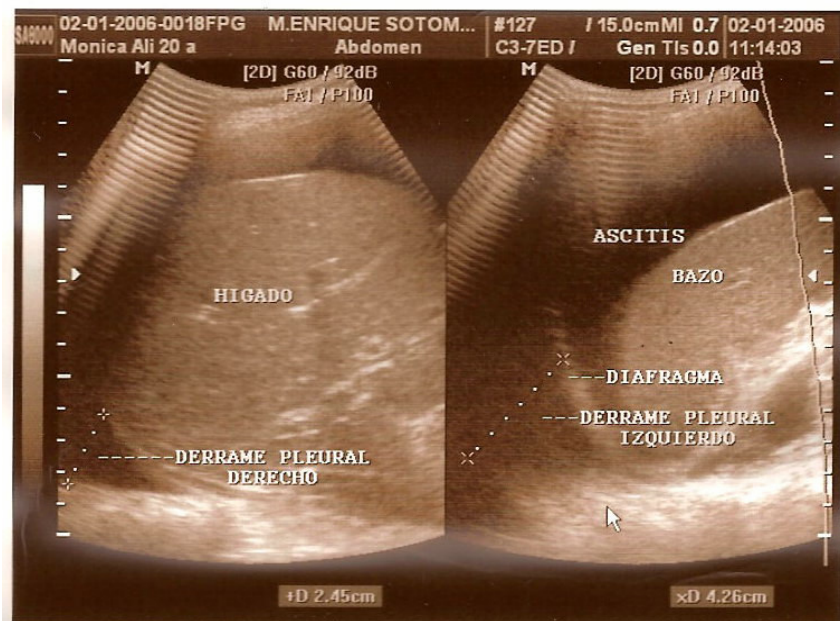
1. Ballesteros A, Landeras J, Gomez E, eds. Síndrome de Hiperestimulación ovárica. En: Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Remohí J, Romero JL, Pellicer A (eds). Madrid: Mc Graw – Hill. Interamericana, 1999, p 97 – 114.
2. <http://nuevo.sefertilidad.com/publicaciones/actualizaciones/documentos/vol2-2.doc>. (Abierto 16/03/06).
3. Balmaceda JP, Alam V. Prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica severa. Revista Iberoamericana de Fertilidad 1996;13:201-203.
4. Koike T, Araki S, Minakami H, eds. Clinical efficacy of peritoneovenous shunting for the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Report 2000;15:113-117.
5. <http://scielo-co.bvs.br/pdf/rcog/v53n3/v53n3a05.pdf> (Abierto 16/03/06).
6. Burrow G, Ferris T. Complicaciones médicas durante el embarazo. Cuarta edición; Buenos Aires: Editorial Panamericana, 1996, p 9.
7. Usandizaga J, De la Fuente P. Tratado de Obstetricia y Ginecología. Tomo 1. Primera edición. Madrid: Mc Graw-Hill-Interamericana, 1997, p149-150.
8. Hierro J, Zaragoza J. Síndrome de hiperestimulación ovárica grave. Clínica e investigación en Ginecología y Obstetricia 1995;22:183-184.
9. Lunenfeld B, Isler V, Glezerman M. Diagnosis and treatment of functional Infertility 3ed. Berlin: Blakwell;1993.
10. Rizk B, Tan SL, Morcos S. Heterotopic pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer. Am J Obstet Gynecol 1991;164:161-164.
11. Dahl CA, Wheeler CA, Frishman GN, Seifer DB, Hanning RV. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: Two distinct entities weigh different risk factors. Hum Report 1994;9:792-799.
12. Forman RG, Frydman R, Egan D, Ross C, Barlow DH. Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotropin releasing hormone for in vitro fertilization: a European series and a proposal for prevention. Fertil Steril 1990;53:502-509.
13. Marcelino M, Flores A, Herrera J, Torrejón F. Síndrome de hiperestimulación ovárica grave. Buena respuesta a la infusión intravenosa de albúmina. Clínica e investigación en Ginecología y Obstetricia 1997;24:306-307.
14. Balash J. Serie Salvat de Casos Clínicos en Obstetricia y Ginecología. Vol 1. Barcelona 1990;477:481.
15. Vanrell J, Calaf J, Balasch J, Viscasillas PO. Fertilidad y esterilidad humana. Barcelona: Masson-Salvat, 1992, p 272-293.



**FIG 1 a y b.** Ecografía pélvica: Ovarios derecho e izquierdo hiperestimulados aumentados de tamaño presentando en su interior múltiples quistes de diferentes tamaños.



**FIG 2.** Ecografía abdominal: Presencia de gran ascitis



**FIG 3.** Derrame pleural bilateral