

21. Síndrome de hiperestimulación ovárica

INTRODUCCIÓN

El síndrome de hiperestimulación ovarica (SHO) es una complicación iatrogénica que puede amenazar la vida de las pacientes sometidas a tratamientos de estimulación ovárica. La incidencia del síndrome varía entre 0,6% y 10%. El SHO grave ocurre en el 0,5-2% de los ciclos de FIV.

La etiología de la enfermedad se desconoce, pero se sabe que el síndrome sólo aparece en presencia de HCG. Aunque no es el factor causante, sí es el desencadenante de los mediadores implicados en la fisiopatología.

La fisiopatología del SHO se desarrolla con la presencia de HCG, que ocasiona la liberación de unos mediadores como las interleuquinas I y VI, IGF-1, angiotensina II y sobre todo el VEGF, que producen un aumento de la permeabilidad vascular con salida de agua y proteínas del espacio intravascular al tercer espacio. Esto provoca una depleción del volumen intravascular responsable de los síntomas del síndrome: hipotensión, oliguria, ascitis, aumento de la viscosidad sanguínea, hiponatremia e hiperkaliemia.

El cuadro es autolimitado y en ausencia de gestación la paciente retorna a la normalidad con la aparición de la menstruación. En el caso de gestación los síntomas pueden seguir durante pocas semanas. El tratamiento es sintomático restituyendo el volumen intravascular con la administración de cristaloides y/o albúmina, evitando las posibles complicaciones que pueden aparecer en el SHO.

La prevención de la aparición del SHO es un objetivo que debe ser perseguido por todos los especialistas de reproducción asistida. Pues, aunque autolimitado, se han dado casos de muertes en pacientes que han desarrollado dicha complicación. Se han descrito diferentes factores del riesgo de presentar un SHO, aunque cualquier mujer sometida a estos tratamientos lo puede desarrollar:

- Edad joven: parece que los ovarios de las mujeres jóvenes (< 30 años) poseen una mayor densidad de receptores para las gonadotropinas o un mayor número de folículos que les predisponen a una mayor respuesta⁽¹⁻³⁾.
- Delgadez: algunos autores⁽¹⁾ encontraron una incidencia mayor de SHO en pacientes con índice de masa corporal bajo, aunque posteriormente otros^(2,4,5) no han hallado los mismos resultados.

- Síndrome de los ovarios de poliquísticos (SOP): se han publicado múltiples artículos⁽⁶⁻⁸⁾ que relacionan claramente la asociación entre SOP y SHO. El hiperandrogenismo, el aumento del VEGF, el hiperinsulinismo y el cociente LH/FSH > 2 son condiciones que predisponen a una respuesta exagerada y a la aparición del SHO en las pacientes diagnosticadas de SOP.
- Estradiol en suero elevado (más de 2500 pg/ml) o aumento rápido de los niveles de estradiol (mayor del 75% del día anterior).
- Imagen ecográfica del signo del collar: pacientes con la imagen ecográfica del “signo de collar” pero no acompañados de otros signos típicos de SOP, presentan una mayor incidencia de SHO⁽⁹⁾.

Desde el punto de vista epidemiológico, al hablar de prevención de una enfermedad, distinguimos entre: *prevención primaria*, que en el caso que nos ocupa, serían todo tipo de actuaciones o medidas que eviten la aparición del síndrome (sin administrar la HCG); *prevención secundaria*, que englobaría todas las medidas que podamos adoptar para que no ocurra o minimicemos la gravedad del mismo en el caso que aparezca (administrando la HCG); y por último, *la prevención terciaria*, que se fundamenta en el tratamiento sintomático del SHO y la restauración a la normalidad lo más temprana posible.

PREVENCIÓN PRIMARIA

La aparición del SHO está ligada a la administración de HCG, por lo que si no se administra se evita su aparición. Englobamos en la prevención primaria a todas las medidas que se pueden tomar antes de la administración la HCG.

Tipo y dosis de gonadotropinas

Es conocido que dosis elevadas de gonadotropinas se asocian a una mayor respuesta y que ciertas pacientes muestran una mayor sensibilidad a las gonadotropinas que otras y por ende, una mayor posibilidad de aparición de un SHO. Aquellas pacientes con factores de riesgo deben seguir pautas con dosis bajas 100-150 UI de gonadotropinas y protocolos como el *step up* o *step down* que persiguen reclutar una cohorte menor de folículos y a la vez un atresia folicular aumentada. En este sentido Marci *et al.*, 2001⁽¹⁰⁾, compararon mediante estudio de cohortes a 122 pacientes, todas ellas tratadas con protocolo largo. De ellas 61 pacientes con dosis fija de HMG con dosis entre 150-225, y 61 pacientes empezando con 75 UI de FSH-HP. El autor concluye que las pacientes tratadas con régimen de baja dosis presentan significativamente una mejor tasa de embarazo y menor riesgo de SHO.

En las pacientes de riesgo para desarrollar el SHO se deben usar regímenes con dosis bajas de gonadotropinas.

B

Por otro lado, 3 estudios de metaanálisis⁽¹¹⁻¹³⁾ valoraron la incidencia de SHO en relación al tipo de gonadotropina utilizada (FSH recombinante vs FSH urinaria) y concluyeron que no había diferencias significativas en cuanto a la incidencia del SHO dependiendo de la gonadotropina utilizada.

La incidencia de SHO es similar en los ciclos tratados con FSH recombinante y en los tratados con FSH de origen urinario.

A

Protocolos con antagonistas de la GnRH

Recientemente se ha publicado una menor incidencia de SHO con el uso de protocolos con antagonistas de la GnRH frente al protocolo largo con agonistas⁽¹⁴⁻¹⁸⁾, aunque un estudio de metaanálisis posterior⁽¹⁹⁾ concluye que la incidencia de SHO es similar en ambos protocolos. No obstante, hemos de recordar que un ciclo con antagonistas se podría completar con la sustitución de la HCG por un bolo de GnRH, cosa que nunca podríamos hacer en protocolo con agonistas de la GnRH.

El uso de protocolos con antagonistas de la GnRH no se asocia con una menor frecuencia de SHO, comparado con el protocolo largo con agonistas.

A

Maduración final con un bolo de GnRH

El antagonista de la GnRH, es una molécula cuyo mecanismo de acción se basa en ocupar el receptor de GnRH hipofisario, pero a diferencia del agonista, el complejo antagonista-receptor no se internaliza y pone en marcha segundos mensajeros para desarrollar su acción. Por ello, la administración de un bolo de agonista al final de la estimulación ovárica en protocolos con antagonistas, provoca una liberación brusca de FSH y sobre todo LH (*flare-up*), capaz de remedar el pico fisiológico de LH, y que es capaz de madurar todos los folículos maduros⁽²⁰⁾. De esta forma, se evita la administración de HCG y por lo tanto, evitamos la aparición del síndrome⁽²¹⁻²³⁾.

El uso de un bolo de agonista de la GnRH para inducir la maduración final ovocitaria es una alternativa útil para prevenir la aparición del SHO en los ciclos de FIV en pacientes tratadas previamente con antagonistas de la GnRH.

C

Cancelación del ciclo

La cancelación de un ciclo de tratamiento es una estrategia que se ha considerado si la ecografía muestra un desarrollo folicular importante, y/o los niveles de estradiol en suero son excesivamente altos. Es bien conocido que en ausencia de HCG no aparece el SHO. En los ciclos donde no se han usado los agonistas de GnRH no se puede prevenir completamente la aparición temprana del SHO por la posibilidad de una liberación natural de LH, que podría ocurrir todavía. En los protocolos con agonistas de la GnRH, a pesar de cancelar, es aconsejable continuar con la administración de agonistas de GnRH hasta que la paciente tenga la menstruación. También es importante evitar las relaciones sexuales por la posibilidad de un embarazo que sería responsable de la aparición de un SHO, sobre todo si se asocia a un embarazo múltiple.

La cancelación del ciclo y la supresión de la administración de la HCG es la única medida que evita totalmente la aparición del SHO.

RSAA

PREVENCIÓN SECUNDARIA

En este epígrafe se encuadran todas las medidas que podemos adoptar para evitar la aparición del SHO, pero una vez hayamos decidido administrar la HCG. Valorado el caso, y si creemos que existe riesgo de aparición de un SHO, podemos adoptar una o más de las siguientes medidas:

Disminuir la dosis de HCG

La gonadotropina coriónica humana (HCG) se utiliza en los tratamientos de estimulación ovárica para desencadenar la ovulación o para conseguir la maduración ovocitaria en los ciclos de FIV. Este fenómeno se debe a su efecto LH. La dosis más frecuentemente utilizada es 10.000 UI, pero se sabe que dosis menores entre 3.000-5.000 UI son suficientes para conseguir el efecto deseado. Por otra parte, existe una relación directa entre la gravedad del síndrome y los niveles de HCG. Por ello, se recomienda en pacientes de riesgo disminuir la dosis de HCG a 3.300-5000 UI, aunque esta medida no está exenta de la posibilidad de aparición del SHO⁽²⁴⁾.

La reducción de la dosis de HCG parece disminuir el riesgo de SHO.

C

Coasting

El *coasting* consiste en la discontinuación de la administración de gonadotropinas en ciclos con una respuesta excesiva, continuando con la administración del agonista de la GnRH mientras se controla a la paciente mediante ecografías y determinaciones de estradiol, hasta que la cifra de estradiol disminuye a valores seguros (2500-3000 pg/ml). Es una alternativa a la cancelación del ciclo en las situaciones donde hay un riesgo sustancial, con niveles de estradiol en suero por encima de 3000 pg/ml y más de 20 folículos. Es el método más ampliamente utilizado por todos los grupos, aunque hay mucha variabilidad en cuanto al número de folículos y niveles de estradiol a partir del cual estaría indicado, así como los días de discontinuación de la administración de gonadotropinas.

Aunque ha mostrado ser efectivo en estudios retrospectivos y observacionales⁽²⁵⁻²⁷⁾ hoy por hoy, no hay evidencias suficientes para recomendar el uso del *coasting* en la práctica rutinaria⁽²⁸⁾.

El *coasting* ha sido puesto en duda por su posible efecto sobre el número y calidad de los ovocitos, menor receptividad endometrial en relación a la caída de estradiol, y tasas de embarazo que en algunos trabajos han sido inferiores a los encontrados en los tratamientos habituales de FIV.

Un revisión cuidadosa de 10 trabajos⁽²⁶⁾, concluyó que para realizar *coasting* la paciente debe tener más de 3000 pg/ml, pero el tamaño folicular debe alcanzar un tamaño entre 15 y 18 mm, y por último hay que esperar que el estradiol caiga a niveles seguros inferiores a 3000 pg/ml. Pero si para ello transcurren más de 3 días se aconseja congelar los embriones, pues se ha demostrado que a partir de entonces disminuye la tasa de embarazo.

No hay suficientes pruebas que demuestren que el *coasting* sea un método eficaz para prevenir el SHO.

C

Criopreservación de embriones

La criopreservación de embriones es un método de prevención del SHO basado en la evitación de un embarazo que produciría HCG endógena. No está claro si además podría tener efecto en la prevención del SHO precoz relacionado con la HCG exógena.

Varios autores⁽²⁹⁾ han publicado resultados aceptables en cuanto a una incidencia baja de aparición del SHO en la congelación electiva de todos los embriones, así como una tasa adecuada de gestación en ciclos posteriores. Pero un estudio de metaanálisis en el que

se identificaron 17 publicaciones, sólo dos cumplieron requisitos, y la conclusión final de los autores es que no existe la evidencia suficiente que apoye la criopreservación sistemática de embriones como prevención del síndrome⁽³⁰⁾.

La criopreservación electiva de todos los embriones no previene la aparición del SHO, pero impide el agravamiento secundario a una eventual gestación.

A

Apoyo de la fase lútea

Una revisión sistemática ha confirmado la eficacia del apoyo rutinario de la fase lútea después de la transferencia embrionaria en los ciclos que implican el uso de agonistas de la GnRH⁽³¹⁾. Además, el mismo estudio puso en evidencia una mayor frecuencia y/o gravedad del síndrome cuando se suplementaba la fase lútea con HCG, por lo que su uso debe ser evitado durante esta fase, siendo de elección la progesterona natural micronizada o intramuscular⁽³²⁾.

El uso de de HCG como soporte de la fase lútea se asocia a una mayor probabilidad de desarrollar el SHO, por lo que su uso debe ser desaconsejado en las pacientes de riesgo.

A

Administración profiláctica de albúmina o hidroxietilalmidón 6%

Se ha sugerido que la administración de albúmina intravenosa alrededor del tiempo de la recuperación ovocitaria se podría utilizar como una medida preventiva en la mujer de alto riesgo⁽³³⁾. El modo exacto de la acción de la albúmina es desconocido, pero se piensa que bloquearía a las sustancias vasoactivas implicadas en la patogenia del SHO, y por otro lado, aumentaría la presión oncótica intravascular, con lo cual se previene la pérdida de agua del compartimiento intravascular. Existen múltiples trabajos con resultados contradictorios respecto al uso de la albúmina, pero una revisión cuidadosa en un estudio metaanálisis⁽³⁴⁾ informó que el uso de albúmina intravenosa durante la aspiración folicular redujo apreciablemente la incidencia de SHO severo en mujeres de alto riesgo. Sin embargo, el tiempo y la dosis óptimos de albúmina son poco claros, y se desconoce cómo afecta a la implantación embrionaria.

No todos los trabajos son favorables para el uso de la albúmina ya que, recientemente se ha publicado un trabajo controlado y aleatorizado con 988 pacientes, donde claramente

se concluye que el uso de la albúmina en el momento de la recuperación ovocitaria no previene la aparición del SHO⁽³⁵⁾.

El uso de la albúmina no está exento de riesgos, ya que puede producir efectos secundarios importante como reacciones febriles, náuseas, vómitos y reacciones anafilácticas. Además al tratarse de un producto biológico de origen humano y existe el riesgo potencial de la transmisión de virus y priones.

No se ha demostrado la utilidad del uso de la albúmina en el momento de la recuperación ovocitaria para la prevención del SHO.

B

La alternativa a la albúmina es la infusión de la solución de hidroxietilalmidón 6% que es un sustitutivo coloidal del plasma. Tiene un peso molecular mayor que la albúmina, una vida media de aproximadamente 10 horas, y provoca un aumento de volumen intravascular y de la presión osmótica. Puede ser un método más seguro, más barato y efectivo que la albúmina en la prevención y tratamiento del SHO, y de hecho se han publicado trabajos donde se ha demostrado su utilidad para la prevención del SHO frente a placebo⁽³⁶⁾. También se han publicado trabajos que demuestran que el hidroxietilalmidón al 6% es tan efectivo o más que la albúmina humana en la prevención del SHO⁽³⁷⁾, y además está exento de los posibles riesgos de esta última.

El uso del hidroxietilalmidón al 6% en el momento de la recuperación ovocitaria puede prevenir la aparición del SHO moderado y severo en pacientes de riesgo.

B

Aspiración folicular

La aspiración folicular es un procedimiento que ocasiona una hemorragia intrafolicular y una pérdida importante de células de la granulosa que va a producir una repercusión negativa sobre la función del cuerpo lúteo⁽³⁸⁾. Por ello se sugirió que la aspiración cuidadosa de todos los folículos en las pacientes de alto riesgo produciría una interferencia importante con los mediadores del SHO. Sin embargo, diversos estudios presentan resultados contradictorios al respecto^(39,40).

La aspiración folicular temprana unilateral (AFTU) es una medida que utilizaron algunos autores para prevenir la aparición del síndrome en pacientes con alto riesgo. Se basa en

aspirar el contenido de los folículos a las 10-12 horas tras la administración de la HCG, para luego volver a aspirar el ovario restante 35-36 horas después como se realiza habitualmente.

Este procedimiento ha sido realizado por diversos autores pero los trabajos son escasos y sólo hay dos estudios prospectivos, aleatorios y doble ciego^(41,42). El primero compara la aspiración folicular temprana unilateral frente a no aspiración y concluye que este método no previene el SHO. El segundo trabajo compara la aspiración folicular temprana unilateral *versus* coasting, concluyendo que la incidencia del SHO era similar y que ninguno es totalmente eficaz en la prevención.

Por otra parte, la punción y aspiración meticulosa de todos los folículos estimulados cuando se hace la recuperación ovocitaria, podría interferir con los mecanismos desencadenantes y mediadores del SHO.

La punción y aspiración meticulosa de todos folículos estimulados, cuando se hace la recuperación ovocitaria, podría disminuir el riesgo de SHO.

RSAA

Tratamiento del SHO

El tratamiento del SHO es sintomático ya que se desconoce la causa que lo origina. Si a pesar de utilizar las medidas preventivas que se han expuesto anteriormente, se manifiesta el síndrome, lo primero que debe hacerse es realizar una exhaustiva valoración de la paciente mediante determinaciones analíticas, ecográficas y toma de constantes, para de esa forma valorar la gravedad del cuadro y establecer un tratamiento lo más precoz posible.

En el tratamiento y dependiendo de la gravedad del síndrome se podrán tomar dos alternativas: ingreso hospitalario o manejo de la paciente a nivel ambulatorio con control domiciliario.

Clasificación del SHO

Existen diversas clasificaciones que hacen referencia a la gravedad del SHO^(43,44). Inicialmente se daba mayor importancia al tamaño de los ovarios, pero, hoy en día, tiene mayor relevancia la clínica y el laboratorio.

Como consecuencia del aumento de la permeabilidad capilar, se produce una extravasación de proteínas y agua al tercer espacio que origina una contracción del volumen intravascular (hipotensión, taquicardia) y aparición de ascitis. También por este motivo y debido a una menor perfusión renal es frecuente la oliguria/anuria. La taquipnea se debe a la pre-

sencia de hidrotórax y elevación de las cúpulas diafragmáticas. Por último, hay que destacar la posibilidad de aparición de complicaciones que pueden amenazar la vida de las pacientes como el fracaso renal, síndrome de distrés respiratorio del adulto, la hemorragia por la ruptura ovárica y el tromboembolismo.

Recientemente el Comité de Práctica Médica de la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción (ASRM) ha publicado una guía en que clasifica el SHO en dos grupos, con el fin de orientar que el manejo de la paciente se realice a nivel hospitalario o ambulatorio.

El SHO leve incluye las siguientes manifestaciones:

- Molestia abdominal en la parte inferior del abdomen.
- Náusea y vómitos.
- Diarrea.
- Distensión abdominal (observada en al menos el 30% de los ciclos de estimulación ovárica).

El comienzo de síntomas ocurre típicamente poco después de la ovulación o de la recuperación ovocitaria, pero puede debutar días después. La progresión de la enfermedad se evidencia con la persistencia de los síntomas, que muchas veces empeoran, así como la aparición de la ascitis que se manifiesta con la hinchazón abdominal.

El SHO severo o grave se manifiesta con la presencia de dolor acompañado de uno o más de los siguientes:

- Aumento rápido de peso.
- Ascitis a tensión.
- Inestabilidad hemodinámica (hipotensión de ortostática, taquicardia).
- Dificultad respiratoria (taquipnea).
- Oliguria progresiva.
- Anomalías analíticas
 - Hemoconcentración (Hto > 45%)
 - Leucocitosis (> 15.000)
 - Hiponatremia (< 135 mEq/L) e hipercaliemia (> 5 mEq/L)
 - Alteración de las enzimas hepáticas
 - Creatinina sérica >1,2 y aclaramiento de creatinina < 50 mL/h

Tratamiento ambulatorio del SHO

El tratamiento del SHO leve a menudo sólo requiere la toma de analgésicos orales, y consejo e instrucciones sobre los síntomas y signos que ponen de manifiesto una progresión de la enfermedad. Las recomendaciones incluyen:

- La toma líquida oral se debe mantener en al menos un litro por día, preferiblemente soluciones electrolíticas.
- Se debe evitar la actividad física intensa o moderada por riesgo de rotura o torsión de los ovarios. La actividad física ligera se debe mantener en lo posible, ya que, el reposo estricto en cama puede aumentar el riesgo de tromboembolismo.
- El peso se debe registrar a diario, así como la frecuencia y/o el volumen diario de orina. Un aumento de peso > 1 kilo requiere un examen físico (ecografía, analítica de sangre etc.).
- Las pacientes embarazadas deben ser controladas muy estrechamente por la posibilidad de un empeoramiento del cuadro clínico en relación con el ascenso rápido de la HCG sérica.
- En los ciclos de FIV, si aún no se ha llevado a cabo la transferencia embrionaria, puede ser necesario considerar la criopreservación electiva de todos los embriones y diferir la transferencia a un ciclo posterior.

El tratamiento del SHO leve-moderado requiere reposo relativo, ingesta de más de un litro de líquido diario, preferiblemente soluciones electrolíticas, control de peso y diuresis, empleo de analgésicos si hay dolor y control del posible agravamiento del cuadro.

RSAA

Tratamiento hospitalario del SHO

Las recomendaciones para la evaluación y control de las pacientes hospitalizadas son las siguientes:

- Toma de constantes vitales cada 2-8 horas según el estado clínico.
- Registro del peso diario.
- Examen físico completo diario (evitando examen bimanual de los ovarios por el riesgo de ruptura).
- Medición diaria de la circunferencia abdominal a nivel del ombligo.
- Control de entradas y salidas de líquidos diariamente.
- Examen ecográfico para valorar cantidad de ascitis y tamaño ovárico.
- Radiografía de tórax y ecocardiografía si se sospecha hidrotórax o efusión pericárdica.
- Pulsioximetría para pacientes con sintomatología respiratoria.
- Analítica sanguínea diaria, o más a menudo si fuera preciso para el control y manejo de líquidos.
- Determinación de electrolitos diarios.
- Análisis de enzimas hepáticas, creatinina sérica y aclaramiento de creatinina repetido tantas veces como sea necesario.

<p>El tratamiento del SHO grave generalmente requiere ingreso hospitalario con control de constantes clínicas y analíticas periódicas, y especial vigilancia del balance de líquidos.</p>	<p>RSAA</p>
<p>La corrección de la hipovolemia mediante la hidratación intravenosa, el empleo de expansores del plasma como la albúmina, el hidroxietilalmidón y el empleo de diuréticos, son herramientas útiles en el tratamiento del SHO grave.</p>	<p>C</p>

Administración de líquidos

Las pacientes hospitalizadas requieren la administración iv. de líquidos por la necesidad de conseguir una expansión del volumen intravascular. La función renal y pulmonar se debe controlar con cuidado. Las pautas para la administración de líquidos son:

- Control estricto de líquidos (balances de entradas y salidas) hasta que los síntomas mejoren o se obtenga una diuresis adecuada.
- La ingesta oral de líquidos debe ser registrada diariamente.
- La hidratación inicial rápida se puede alcanzar con un bolo de suero fisiológico iv. (500-1.000 ml). Después, los líquidos se deben administrar juiciosamente para mantener una diuresis adecuada (>20-30 ml/h) y revertir la hemoconcentración. La corrección de la hipovolemia, la hipotensión, y la oliguria tienen la máxima prioridad, aun a sabiendas que esa administración de líquidos puede contribuir a la formación de ascitis.
- La albúmina (25%) en dosis de 50-100 g, infundidos durante unas 4 horas y repetido en intervalos de 4-12 horas, según sea necesario, es un efectivo expansor de plasma cuando la infusión de suero fisiológico no es capaz de mantener la estabilidad de hemodinámica y una diuresis adecuada. También es útil el hidroxietilalmidón al 6%.
- El tratamiento con diuréticos (por ejemplo, furosemida, 20 mg iv.) puede ser considerado cuando hayamos conseguido un volumen intravascular adecuado (hematocrito <38%).
- La administración líquida intravenosa se debe reducir rápidamente y debemos pasar a la ingesta oral cuando hay evidencia de que el síndrome se resuelve, generalmente anunciado por una mejoría de los síntomas y el comienzo de un aumento de la diuresis.
- La hipercalemia se asocia con el riesgo de arritmias cardiacas. Hay que tener precaución con la administración aguda de sustancias que muevan el potasio en el espacio intracelular (insulina y glucosa, bicarbonato sódico). Las manifestaciones electrocardiográficas por hipercalemia (prolongación de PR y del complejo QRS, depresión del segmento ST, ondas T picudas) indican la necesidad de tratamiento con gluconato de calcio.

Paracentesis

El uso de la paracentesis ha sido ampliamente debatido. Algunos autores son partidarios de la paracentesis casi sistemática. Por el contrario, otros son detractores de esta medida.

Actualmente y recomendados por varios grupos existen tres indicaciones para la práctica de la paracentesis:

- Mal estado de la paciente y/o dolor.
- Compromiso pulmonar (taquipnea, baja saturación de oxígeno, hidrotórax).
- Compromiso renal que no responde al tratamiento médico descrito.

En el tratamiento del SHO la paracentesis tiene las siguientes indicaciones: compromiso pulmonar, ausencia de respuesta al tratamiento médico, dolor o mal estado general de la paciente.

RSAA

Profilaxis antitrombótica

Las pacientes con SHO grave deben ser tratadas con heparina subcutánea a dosis de 5.000 UI cada 12 horas para evitar la aparición de un tromboembolismo. También son útiles otras medidas como evitar el reposo estricto y el sedentarismo prolongado.

En las pacientes con SHO grave se recomienda la profilaxis con heparina subcutánea.

RSAA

BIBLIOGRAFÍA

1. Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A, Margalioth EJ. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 210-15.
2. Delvigne A, Demoulin A, Smits J, Donnez J, Koninckx P, Dhont M, Englert Y, Delbeke L, Darcis L, Gordts S. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. I. Clinical and biological features. *Hum Reprod* 1993; 8: 1353-60.
3. Lyons CA, Wheeler CA, Frishman GN, Hackett RJ, Seifer DB, Haning RV Jr. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. *Hum Reprod* 1994; 9: 792-9.
4. Lewis CG, Warnes GM, Wang XJ, Matthews CD. Failure of body mass index or body weight to influence markedly the response to ovarian hyperstimulation in normal cycling women. *Fertil Steril* 1990; 53: 1097-9.
5. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brannstrom M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 71: 808-14.
6. Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Hum Reprod* 1991; 6: 1395-9.

7. MacDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. In-vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992; 7: 597-600.
8. Delvigne A, Dubois M, Battheu B, Bassil S, Meuleman C, De Sutter P, Rodesch C, Janssens P, Remacle P, Gordts S. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. II. Multiple discriminant analysis for risk prediction. *Hum Reprod* 1993; 8: 1361-6
9. Tibi C, Alvarez S, Cornet D, Antoine J-M, Gomes AC, Salat- Baroux J. Prédiction des hyperstimulations ovariennes. *Contracept Fertil Sex* 1989; 17: 751-2.
10. Marci R, Senn A, Dessole S, Chanson A, Loumaye E, De Grandi P, Germond M. A low-dose stimulation protocol using highly purified follicle-stimulating hormone can lead to high pregnancy rates in in vitro fertilization patients with polycystic ovaries who are at risk of a high ovarian response to gonadotropins. *Fertil Steril* 2001; 75: 1131-5.
11. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD002810.
12. van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, van der Veen F. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003973.
13. Daya S. Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Fertil Steril* 2002; 77: 711-4.
14. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2002; 8:279-90.
15. Olivennes F. GnRH antagonists: do they open new pathways to safer treatment in assisted reproductive techniques? *Reprod Biomed Online* 2002; 5 Suppl 1: 20-25
16. Olivennes F, Gerris J, Delvigne A, Nygren K. Ovarian Hyperstimulation Síndrome. Short Management Guidelines. Safety & Quality in ART. ESHRE
17. Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P, Albano C, Riethmuller-Winzen H, Schuler A, Engel W, Diedrich K. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264: 29-32.
18. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 175-82.
19. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002; 17: 874-85.
20. Gerris J, De Vits A, Joostens M, Van Royen E. Triggering of ovulation in human menopausal gonadotrophin-stimulated cycles: comparison between intravenously administered gonadotrophin-releasing hormone (100 and 500 micrograms), GnRH agonist (buserelin, 500 micrograms) and human chorionic gonadotrophin (10,000 IU). *Hum Reprod* 1995; 10: 56-62.
21. Imoedemhe DA, Chan RC, Sigue AB, Pacpaco EL, Olazo AB. A new approach to the management of patients at risk of ovarian hyperstimulation in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1991; 6: 1088-91.
22. Kol S, Itskovitz-Eldor J. Severe OHSS: yes, there is a strategy to prevent it! *Hum. Reprod* 2000; 15: 2266-7
23. Fauser BC, de Jong D, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Itskovitz-Eldor J, van Hooren HG. Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 709-15.
24. Schmidt DW, Maier DB, Nulsen JC, Benadiva CA. Reducing the dose of human chorionic gonadotropin in high responders dose not affect the outcomes of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004; 82: 841-6.
25. Ulug U, Ben-Shlomo I, Bahceci M. Predictors of success during the coasting period in high-responder patients undergoing controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Fertil Steril* 2004; 82: 338-42.
26. Levinsohn-Tavor O, Friedler S, Schachter M, Raziel A, Strassburguer D, Ron-El R. Coasting -what is the best formula? *Hum Reprod* 2003; 18: 937-40.
27. Al-Shawaf T, Zosmer A, Hussain S, Tozer A, Panay N, Wilson C, Lower AM, Grudzinskas JG. 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. D'Angelo A, Amso N. "Coasting" (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002811.
 29. Awonuga AO, Pittrof RJ, Zaidi J, Dean N, Jacobs HS, Tan SL. Elective cryopreservation of all embryos in women at risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome may not prevent the condition but reduces the live birth rate. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 401-6.
 30. D'Angelo A, Amso N. Embryo freezing for preventing Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD002806.
 31. Soliman A, Daya S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994; 61: 1068-76.
 32. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004830.
 33. Asch RH, Ivery G, Goldsman M, Frederick JL, Stone SC, Balmaceda JP. The use of intravenous albumin in patients at high risk for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1993; 8: 1015-20.
 34. Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intra-venous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001302. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD001302.
 35. Bellver J, Munoz EA, Ballesteros A, Soares SR, Bosch E, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2003; 18: 2283-8.
 36. Konig E, Bussen S, Sutterlin M, Steck T. Prophylactic intravenous hydroxyethyle 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: 2421-4.
 37. Gokmen O, Ugur M, Ekin M, Keles G, Turan C, Oral H. 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: 187-92.
 38. Gonen Y, Powell WA, Casper RF. Effect of follicular aspiration on hormonal parameters in patients undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1991; 6: 356-8.
 39. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Elattar I, Amin Y. Follicular aspiration does not protect against the development of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9: 238-43.
 40. Friedman CI, Schmidt GE, Chang FE, Kim MH. Severe ovarian hyperstimulation following follicular aspiration. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 436-7.
 41. Egbase PE, Makhseed M, Al Sharhan M, Grudzinskas JG. Timed unilateral ovarian follicular aspiration prior to administration of human chorionic gonadotrophin for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 1997; 12: 2603-6.
 42. Egbase PE, Sharhan MA, Grudzinskas JG. Early unilateral follicular aspiration compared with coasting for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 1999; 14: 1421-5.
 43. Golan A, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44: 430-40.
 44. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992; 58(2): 249-61.

Bibliografía adicional

- Whelan JG 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 883-96.
- Delvigne A, Vandromme J, Barlow P, Lejeune B, Leroy F. Are there predictive criteria of complicated ovarian hyperstimulation in IVF? *Hum Reprod* 1991; 6: 959-62.
- Kol S, Lewit N, Itskovitz-Eldor J. Ovarian hyperstimulation: effects of GnRH analogues. Ovarian hyperstimulation syndrome after using gonadotropin-releasing hormone analogue as a trigger of ovulation: causes and implications. *Hum Reprod* 1996; 11: 1143-4.
- Whelan JG 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 883-96.
- Fluker MR, Hooper WM, Yuzpe AA. Withholding gonadotropins ("coasting") to minimize the risk of ovarian hyperstimulation during superovulation and in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 1999; 71: 294-301.
- Ulug U, Bahceci 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: 310-3.
- Costabile L, Unfer V, Manna C, Gerli S, Rossetti D, Di Renzo GC. Use of intramuscular progesterone versus intravenous albumin for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50: 182-5.
- Isik AZ, Gokmen O, Zeyneloglu HB, Kara S, Keles G, Gulekli B. Intravenous albumin prevents moderate-severe ovarian hyperstimulation in in-vitro fertilization patients: a prospective, randomized and controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 70: 179-83.
- Shalev E, Giladi Y, Matilsky M, Ben-Ami M. Decreased incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome in high risk in-vitro fertilization patients receiving intravenous albumin: a prospective study. *Hum Reprod* 1995; 10: 1373-6.
- Shoham Z, Weissman A, Barash A, Borenstein R, Schachter M, Insler V. Intravenous albumin for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in an in vitro fertilization program: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 1994; 62: 137-42.
- Abramov Y, Fatum M, Abrahamov D, Schenker JG. Hydroxyethylstarch versus human albumin for the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a preliminary report. *Fertil Steril* 2001; 75: 1228-30.
- The practice committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian Hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2004; 82 Suppl 1: S81-86.