

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**  
**POSTGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**ESTUDIO DE CASO: SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA SEVERA EN UNA PACIENTE SOMETIDA A TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN UNA CLÍNICA PARTICULAR DE LA CIUDAD DE QUITO.**

**LUGAR:** Quito, CLÍNICA INFES.

**AUTOR:**

Pablo Andrés Idrovo Toledo<sup>1</sup>

Postgrado De Ginecología Y Obstetricia

Pontificia Universidad Católica Del Ecuador

**DIRECTOR DE DISERTACIÓN:** Dr. Hugo Washington Capelo Capelo<sup>2</sup>

**DIRECTOR METODOLÓGICO:** Dra. Ana Troya<sup>3</sup>

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:** Intervenciones clínico- quirúrgicas para mejorar la toma de decisiones clínicas y el proceso de atención médica

<sup>1</sup> Postgradista de Ginecología y Obstetricia de la PUCE, email: andresidr@yahoo.com

<sup>2</sup> Médico Ginecólogo, especialista en Infertilidad de la Clínica INFES, Docente del Postgrado de Ginecología de la PUCE

<sup>3</sup> Docente de la PUCE

## **RESUMEN:**

**Antecedentes:** Las técnicas de reproducción asistida están a disponibilidad de Médicos especialistas en Medicina Reproductiva Humana para aplicarlas en pacientes con problemas de fertilidad; e inclusive mujeres sin problemas para concebir optan por estos tratamientos. Dentro de estas técnicas se realizan una estimulación ovárica controlada para aumentar el número de óvulos disponibles. Una de las complicaciones más graves de estas técnicas es el síndrome de hiperestimulación ovárica. Esta patología provoca una afección sistémica que aumenta la permeabilidad vascular y el paso de líquido al tercer espacio. Esto provoca algunos signos y síntomas que van desde un agrandamiento ovárico, distensión abdominal, vómitos, hemoconcentración, alteración hidroelectrolítica, derrame pleural, oliguria, tromboembolismo pulmonar, exponiendo a la mujer a una potencial muerte. Debido a su baja incidencia, los ginecólogos no están familiarizados con su diagnóstico y manejo, sumado a su compleja fisiopatogenia y sus devastadoras consecuencias, es importante revisar el manejo publicado en guías y protocolos de práctica clínica

**Objetivo:** Describir el cuadro clínico, algoritmo diagnóstico, tratamiento, complicaciones, pronóstico y seguimiento de una paciente con un síndrome de hiperestimulación ovárica severa posterior a técnicas de reproducción asistida.

**Metodología:** La presente investigación se trata de un estudio de caso sobre Síndrome de hiperestimulación ovárica severa, considerado como una patología rara por la baja incidencia estadística en la población y las características clínicas relacionadas. Este caso se reportó en el Servicio de Gineco-obstetricia de la Clínica INFES, institución particular de la ciudad de Quito. Para la descripción del caso se tomará la información de los documentos fuente como la historia clínica y demás documentos clínicos, previo la firma del consentimiento informado de la paciente. Su presentación clínica, diagnóstico, y manejo son discutidos junto con una revisión de la literatura publicada sobre el tema.

**Discusión:** describimos el caso clínico de una mujer joven, de 33 años, con diagnóstico de infertilidad por factor tubárico, que acude a un centro de especialidad en infertilidad para someterse a una fertilización in vitro. Dicho procedimiento se realiza sin novedades y paciente logra un embarazo. Sin

embargo, a los 21 días de la transferencia inicia cuadro clínico caracterizado por dolor abdominal, distensión abdominal. Acude a centro médico donde evidencian desbalance hidroelectrolítico, alteración de la función hepática y ascitis por lo que se implementa manejo multidisciplinario con terapia intensiva, ginecología y medicina interna. Adicional a esto se descubre un embarazo ectópico a nivel cervical. Se inicia un manejo enfocado en corregir el balance hídrico y los electrolitos séricos, prevención de trombosis arterial y venosa, control del dolor. Para el embarazo ectópico se realiza manejo con metotrexate intrasacular.

Debido a que se realizó un diagnóstico temprano, se tuvo una evolución favorable del cuadro y se evitó la aparición de posibles complicaciones o secuelas.

**Conclusiones:** Este tema se escogió con el objetivo de recordar a los ginecoobstetras que la inducción de la ovulación y el manejo de los casos de reproducción asistida de alta complejidad deben ser realizados por especialistas con mucha experiencia en el campo. Y aunque se maneje a la paciente en un centro especializado, el síndrome de hiperestimulación puede aparecer en mujeres sin ninguna patología o factor de riesgo; y está en el médico el tener siempre presente la posibilidad de su aparición. El manejo de esta patología va a depender del escenario clínico de la paciente y de la capacidad resolutive del centro médico donde sea atendida. Cuando el cuadro persiste o empeora, y el centro médico no dispone de experiencia hay que apoyarse de medicina interna y terapia intensiva.

**PALABRAS CLAVES:** hiperestimulación, ovárica, fertilización in vitro, infertilidad.

## **INTRODUCCIÓN:**

El síndrome de hiperestimulación ovárica es una patología derivada de la hiperestimulación a nivel ovárico como parte de tratamientos de fertilidad, o en contados casos debido a cambios en el receptor de la hormona foliculoestimulante (FSH). Esto va a producir un aumento a nivel de la permeabilidad en los vasos y termina en un desplazamiento del suero, del espacio intravascular al tercer espacio, principalmente a la cavidad abdominal. (Timmons et al., 2019)

Es la complicación de la estimulación ovárica controlada que más influye negativamente en la salud de la paciente. Se le considera una condición iatrogénica y que puede llegar a ser mortal (Whelan & Vlahos, 2000). En su forma grave, puede causar eventos tromboembólicos arteriales o venosos, que incluyen accidente cerebrovascular y pérdida de perfusión de una extremidad (Zivi et al., 2010).

Se ha reportado incidencias variables que tienen relación con el tipo de fármaco usado para la hiperestimulación ovárica. Se ha informado una incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica moderada es del 3% al 6%, y para las formas graves se reportan incidencia que van del 0,1% al 2%. La forma leve, que tiene pocas consecuencias clínicas, ocurre en aproximadamente el 20% al 33% en pacientes sometidas a fertilización in vitro (Shmorgun & Claman, 2017).

El síndrome de hiperestimulación ovárica grave es una afección sistémica que se cree que es el resultado de péptidos vasoactivos liberados de las células de la granulosa de los ovarios hiperestimulados (Shmorgun & Claman, 2017). Clínicamente, el cambio fisiológico fundamental es un incremento en la permeabilidad de la vasculatura que conlleva a que se dé un cambio de líquido de los compartimentos intravasculares al tercer espacio, como las cavidades peritoneal y torácica (Geva & Jaffe, 2000). Los estudios han demostrado que los niveles del factor de crecimiento vasculoendotelial (VEGF) en suero se correlacionan con su gravedad. También se ha demostrado que hCG incrementa la expresión de VEGF a nivel ovárico en las células de la granulosa humana, lo que a su vez aumenta la concentración de VEGF en suero (Geva & Jaffe, 2000; Namavar Jahromi et al., 2018).

Entre los factores que se consideran como riesgo para desarrollar un síndrome de hiperestimulación ovárica el tener un antecedente previo de esta patología, el síndrome de ovario poliquístico, niveles de hormona antimülleriana previos superiores a 3,3 ng/dl, más de 20 folículos ovulatorios obtenidos con el tratamiento de hiperestimulación o niveles muy elevados de estradiol antes de la administración de gonadotropina coriónica humana para desencadenar la ovulación durante el tratamiento (Rodríguez, 2019).

Se clasifica este síndrome de acuerdo a la severidad de sus manifestaciones. El grado leve se caracteriza por agrandamiento ovárico bilateral con múltiples quistes foliculares y de cuerpo lúteo, distensión abdominal y molestias, náuseas leves y, con menos frecuencia, vómitos y diarrea. En el grado moderado se suma evidencia ecográfica de ascitis. Las molestias abdominales y los síntomas gastrointestinales son más frecuentes e intensas y se suma alteraciones en exámenes de laboratorio que incluyen un hematocrito mayor al 41 %, leucocitosis mayor a 15,000/microL, y alteración hidroelectrolítica (Sood & Mathur, 2020). Cuando el cuadro es severo, podemos encontrar evidencia clínica de ascitis con dolor abdominal intenso, derrame pleural, oliguria, hiponatremia, hipo-osmolalidad plasmática, hipercalemia, hipoproteinemia. La hemoconcentración aumenta el riesgo de tromboembolismo (Timmons et al., 2019a).

El manejo del síndrome de hiperestimulación ovárica depende de la gravedad y la presencia de condiciones comórbidas. Cuando se tratan de formas leves o moderadas no se requiere hospitalización y se puede manejar ambulatoriamente mediante alivio sintomático, monitoreo y seguimiento cercano en 2 a 3 días (Olchowy et al., 2019). En los casos graves el tratamiento está dirigido a mantener la hemodinámica circulatoria, movilizar el líquido desde el tercer espacio hacia los vasos, corregir la hemoconcentración y el soporte respiratorio. Estas pacientes requieren ingreso hospitalario, con un cuidadoso monitoreo del equilibrio de líquidos, peso, circunferencia abdominal y síntomas. La tromboprolifaxis se debe proporcionar en todos los casos graves. La paracentesis puede acelerar la recuperación (Sood & Mathur, 2020).

## JUSTIFICACIÓN

La infertilidad es una condición cada vez más frecuente en la consulta ginecológica, con importantes implicaciones psicológicas, económicas y médicas. La demanda de servicios de infertilidad ha crecido sustancialmente a pesar de que la prevalencia de infertilidad ha sido estable, lo que conlleva a un mayor porcentaje de mujeres que se buscan consulta y servicio sobre reproducción asistida.

El síndrome de hiperestimulación ovárica es una complicación de la hiperestimulación ovárica controlada usada para las tecnologías de reproducción asistida. La frecuencia depende del entorno clínico (características de la mujer, tipo de inducción de ovulación, estimulación ovárica seguida de coito programado, fertilización in vitro) (Whelan & Vlahos, 2000). En el contexto de métodos usados como parte de técnicas para reproducción asistida consideradas de alta complejidad, como es la FIV, la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica moderada es de 3-6 %, y de síndrome de hiperestimulación ovárica severa es del 0.1 a 1.8% (Zivi et al., 2010). Este síndrome es considerado una patología potencialmente mortal que afecta a pacientes jóvenes y sanas. Su clínica está estrechamente relacionada con el grado de severidad, la clínica de la paciente y en los cambios a nivel de los exámenes de laboratorio (Chen et al., 2011).

La elección del síndrome de hiperestimulación ovárica severa como tema para estudio de caso no es solamente por su baja incidencia, si no debido a que también esta patología es un desafío para los ginecólogos por su compleja fisiopatología y sus devastadoras consecuencias en pacientes en edad reproductiva. Además, debido que estos casos se presentan generalmente en centros especializados en fertilidad, los ginecólogos no están familiarizados con su diagnóstico y manejo. Es por ello que se presentara el caso clínico de una paciente joven, en edad reproductiva, que posterior a una hiperestimulación ovárica controlada presenta distensión abdominal, disnea de pequeños esfuerzos y vomito. Es diagnosticada de síndrome de hiperestimulación ovárica

severa, y requirió manejo multidisciplinario por parte de ginecólogos, especialistas en infertilidad y médicos de terapia intensiva.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la actualidad, en nuestro país existen pocos centros especializados en fertilidad y técnicas de reproducción asistida, los cuales han surgido por el aumento de la demanda de pacientes que optan por estos tratamientos para lograr un embarazo. Aunque la fertilización in vitro (FIV) se ha convertido en un enfoque seguro y común para el tratamiento de la infertilidad, aún persisten los efectos secundarios no deseados. En particular, la estimulación ovárica controlada es la causa principal de este síndrome (Nouri et al., 2014).

Este síndrome es una condición que inclusive puede llegar a ser causa de muerte de la paciente, especialmente en casos graves. Una gran proporción de estos casos se presentan en su forma leve, que no tiene relevancia clínica, en hasta el 30% de todos los pacientes con FIV, sin embargo, el 2-3% de todos los pacientes con FIV se presentan con un trastorno clínicamente relevante. (Papanikolaou et al., 2011).

Dentro de lo reportado en relación a la incidencia de los casos graves de hiperestimulación ovárica está entre el 0.2-1%, siendo estos casos los que tienen mayor riesgo de mortalidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica grave es del 0,8 al 1% de todos los ciclos de estimulación (Binder et al., 2007).

Zivi, en el año 2010 reporta que, en pacientes que se sometieron a FIV, se encontró una incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica moderada en un 3-6 %, y de síndrome de hiperestimulación ovárica severa es del 0.1 a 1.8% (Zivi et al., 2010). Es por ello que se considera una patología de aparición rara, sin embargo, algunos estudios sugieren que la frecuencia de esta complicación está aumentando, debido a la mayor demanda de servicios de reproducción asistida. Debido a la hemoconcentración y por lo tanto una viscosidad sanguínea aumentada pueden causar eventos tromboembólicos que pueden conducir a

eventos cardiovasculares o neurológicos potencialmente fatales (Nowicka et al., 2010)

Su baja incidencia, su fisiopatología compleja y no del todo descrita y sus consecuencias y potencial riesgo de mortalidad; la convierten en un desafío para los ginecólogos y médicos que se enfrenten a una paciente con este diagnóstico. Y aunque se han propuesto varias medidas potencialmente preventivas, sin embargo, la prevención completa, todavía no es posible (Delvigne & Rozenberg, 2003b)

## **MARCO TEORICO**

### **1. INTRODUCCIÓN:**

La infertilidad es una condición cada vez más frecuente en la consulta ginecológica, con importantes implicaciones psicológicas, económicas y médicas. La demanda de servicios de infertilidad ha crecido sustancialmente a pesar de que la prevalencia de infertilidad ha sido estable, lo que conlleva a un mayor porcentaje de procedimientos de reproducción asistida que se realizan. La infertilidad afecta a 48,5–186 millones de personas en todo el mundo (Timmons et al., 2019a)

Es una patología derivada de la hiperestimulación de los ovarios como parte de tratamientos de fertilidad, o en contados casos debido a mutaciones en el receptor de la hormona foliculoestimulante (FSH). Esto va a producir un incremento en la permeabilidad vascular conllevando a un desplazamiento del suero, del espacio intravascular al tercer espacio, principalmente a la cavidad abdominal.

Es la complicación más grave de la hiperestimulación ovárica controlada. Se le considera una condición iatrogénica y que puede llegar a ser mortal (Whelan & Vlahos, 2000). En su forma grave, puede causar eventos tromboembólicos arteriales o venosos, que incluyen accidente cerebrovascular y pérdida de perfusión de una extremidad. Hasta el momento no se ha descrito ninguna forma que sea 100% eficaz en disminuir el riesgo o prevenir este síndrome. La mayoría se enfoca la valoración de evolución de la paciente, el control de los síntomas y adelantarnos a las posibles complicaciones. (Zivi et al., 2010).

### **2. EPIDEMIOLOGIA:**

En nuestro país, no se tiene registro dentro de las estadísticas nacionales de salud la incidencia de este síndrome; esto probablemente se deba a que la mayoría de estos casos se presentan en clínicas privadas especializadas en fertilidad y pocos casos llegan a las instituciones públicas de salud. La frecuencia del síndrome de hiperestimulación ovárica depende del nivel de complejidad del tratamiento de fertilidad y los criterios de clasificación utilizados para su diagnóstico.

Hasta el momento en las publicaciones acerca del tema de evidencia que este síndrome tiene una incidencia de un 3 a un 20% entre todos los ciclos de fertilización in vitro. Un problema que se puede considerar es que en cada una de las publicaciones se toman en cuenta distintas clases de protocolos de estimulación y diferentes criterios de clasificación, lo que interfiere con la determinación de su incidencia real (Timmons et al., 2019a)

La frecuencia depende del entorno clínico (Inducción de la ovulación, estimulación ovárica seguida de coito programado, fertilización in vitro) (Whelan & Vlahos, 2000). Se ha reportado incidencias variables que tienen relación con el tipo de fármaco usado para la estimulación ovárica.

La incidencia informada de casos moderados es del 3% al 6%, y para las formas graves es del 0,1% al 2%. La forma leve, que tiene pocas consecuencias clínicas, ocurre en aproximadamente el 20% al 33% de los ciclos de fertilización in vitro (Shmorgun & Claman, 2017).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica grave es del 0,2 al 1 % de todos los ciclos de estimulación (Binder et al., 2007). Un estudio realizado en el año 2010 reporta que la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica moderada es de 3-6 %, y de síndrome de hiperestimulación ovárica severa es del 0.1 a 1.8% (Zivi et al., 2010). Es por ello que se considera una patología de aparición rara, sin embargo, algunos estudios sugieren que la frecuencia de esta complicación está aumentando, debido a la mayor demanda de servicios de reproducción asistida.

### **3. FISIOPATOLOGÍA**

Fisiológicamente, durante cada ciclo ovulatorio normal, el eje hipotálamo – hipófisis limita el reclutamiento de folículos a un pequeño número de folículos antrales tempranos. Posteriormente se realiza la inducción con gonadotropinas y son estas hormonas ya sean urinarias, recombinantes o de ingeniería genética y aun la misma gonadotropina luteinizante son las que pueden dar el inicio de la hiperestimulación, permitiendo el crecimiento de un gran número de folículos.

El síndrome de hiperestimulación ovárica es una afección sistémica y como hipótesis se ha descrito que es el resultado de péptidos vasoactivos liberados de

las células de la granulosa en los ovarios hiperestimulados (Shmorgun & Claman, 2017). Clínicamente, el cambio fisiológico fundamental es un aumento en la permeabilidad vascular lo que resulta en un cambio de líquido de los compartimentos intravasculares al tercer espacio, como las cavidades peritoneal y torácica (Geva & Jaffe, 2000).

Los estudios han demostrado que los niveles del factor de crecimiento vasculoendotelial (VEGF) en suero se correlacionan la gravedad de este síndrome. También se ha demostrado que la gonadotropina coriónica humana aumenta la expresión del factor de crecimiento vasculoendotelial a nivel de las células de la granulosa humana, lo que a su vez aumenta la concentración de VEGF en suero (Geva & Jaffe, 2000; Namavar Jahromi et al., 2018).

Además, se han descrito otros factores que pueden actuar directa o indirecta sobre el desarrollo o la gravedad del síndrome de hiperestimulación ovárica, entre estos tenemos: angiotensina II, factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento transformante alfa y beta, factor de crecimiento de fibroblastos básico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, interleucina -1B e interleucina-6 (Namavar Jahromi et al., 2018). El sistema renina-angiotensina intraovárico es otro mecanismo fisiopatológico implicado debido a que se ha encontrado una alta actividad de renina en el líquido folicular de las mujeres con SHO.

Dentro de los procesos fisiopatológicos de este síndrome tenemos:

- Reclutamiento de un número mayor de pequeños folículos antrales.
- Desarrollo de numerosos folículos antrales grandes hasta la ovulación.
- Producción excesiva de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) por los cuerpos lúteos en desarrollo, después de la administración de hCG exógena o producción endógena en caso de embarazo.
- Neovascularización perifolicular exagerada con algunos de los nuevos vasos sanguíneos que muestran una mayor permeabilidad.
- Escape de líquido folicular y sangre perifolicular que contiene grandes cantidades de VEGF en la cavidad peritoneal
- Deterioro funcional de los vasos sanguíneos (no solo dentro del ovario)

- Cambio masivo de líquido desde el intravascular al espacio que resulta en hipovolemia intravascular y desarrollo de edema, ascitis, hidrotórax, flujo sanguíneo renal disminuido y/o derrame pericárdico
- Deterioro de la función cardíaca, renal, pulmonar y hepática.

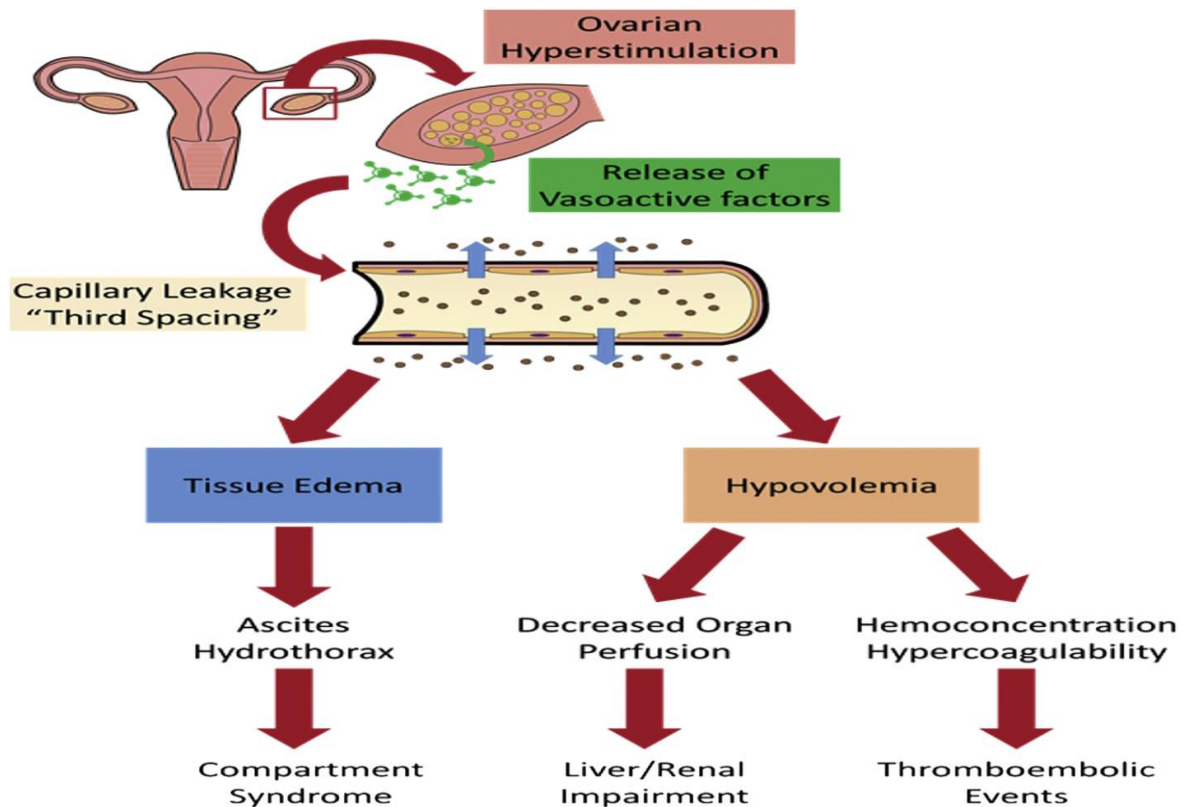


Figura 1: Fisiopatología de la hiperestimulación ovárica

Fuente: Namavar Jahromi et al., 2018

Dentro del proceso fisiopatológico de este síndrome es el VEGF quien está involucrado para que se dé el aumento en la permeabilidad vascular. Esto a su vez va a producir un paso de líquido y proteínas fuera de los vasos hacia el tercer espacio y, en consecuencia, con desarrollo de este síndrome.

#### Causas raras de síndrome de hiperestimulación ovárica:

En ocasiones puede ser por producción de gonadotropinas endógenas (hCG) o moléculas similares a las gonadotropinas (hormona estimulante de la tiroides

[TSH]), o una mayor sensibilidad a las gonadotropinas endógenas (mutaciones en el receptor de FSH).

#### **4. FACTORES DE RIESGO**

Se han descrito varios factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de síndrome de hiperestimulación ovárica. Un factor de riesgo es la edad ya que en mujeres más jóvenes existe un mayor número de receptores de gonadotropina ováricos aumentando su respuesta a la estimulación (Timmons et al., 2019a)

El síndrome de ovario poliquístico es otro factor de riesgo, especialmente en mujeres con criterios ecográficos de ovario poliquístico (Delvigne & Rozenberg, 2003). En cuanto al protocolo de estimulación ovárica utilizado, se ha descrito que con antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) presenta menor riesgo de hiperestimulación ovárica en comparación a los agonista de GnRH (Toftager et al., 2016).

También existen otros factores que se consideran de riesgo para desarrollar un síndrome de hiperestimulación ovárica descritos en la literatura son: tener un antecedente previo de esta patología, niveles de hormona antimülleriana previos superiores a 3,3 ng/dl, más de 20 folículos ovulatorios obtenidos con el tratamiento de hiperestimulación o niveles muy elevados de estradiol antes de la administración de BHCG para desencadenar la ovulación durante el tratamiento (Rodríguez, 2019).

##### **Edad:**

Al considerar la edad como factor de riesgo se ha reportado que, en pacientes jóvenes al tener teóricamente un mayor número de receptores para las gonadotropinas, y sumado al hecho que a nivel ovárico tiene en comparación con mujeres de mayor edad, una mayor cantidad de folículos antrales. Por estas razones son las mujeres jóvenes las que presentan mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. En mujeres sobre los 35 años es muy infrecuente la aparición de este síndrome y se explica por qué estás en estas pacientes se encuentra baja su reserva ovárica.

Un estudio reportó que la edad media de 54 pacientes que desarrollaron síndrome de hiperestimulación ovárica fue  $27,8 \pm 3,6$  años, y en 54 pacientes que conformaron el grupo control la edad media fue de 31,5 años en los 54 ciclos de control. (Delvigne & Rozenberg, 2003). En otro estudio las distribuciones de edad fueron de  $29,7 \pm 1,8$  años para el SHEO frente a  $33,9 \pm 0,15$  años para los controles, mientras que en una gran población de 128 casos de SHO (Delvigne et al., 1993) la edad media fue de  $30,2 \pm 3,5$  años para el síndrome de hiperestimulación ovárica versus  $32,0 \pm 4,5$  años para 256 controles.

### **Índice de masa corporal:**

Existen datos contradictorios sobre si el índice de masa corporal influye en la aparición de este síndrome. En la mayoría de las publicaciones no se considera el peso como factor de riesgo; sin embargo, algunos autores han reportado que un IMC bajo puede aumentar el riesgo. Se necesita más estudios para establecer la relación (Nouri et al., 2014)

### **Síndrome de ovario poliquístico (SOP):**

Uno de los factores de riesgo que más se han estudiado y muestra fuerte asociación con el desarrollo de un SHEO en tratamientos de fertilidad en pacientes con SOP. El síndrome de ovario poliquístico. En estas mujeres debido a que presentan más folículos antrales, una respuesta anómala con la estimulación de la FSH, concentraciones séricas mayores de LH y alteraciones en el metabolismo del estradiol; es imprevisible como van a responder los ovarios frente a una estimulación farmacológica. Pacientes con SOP pueden producir hasta tres veces mayor cantidad de folículos en relación a mujeres sanas; y también se ha reportado en estas mujeres una expresión aumentada del VEGF. (Papanikolaou et al., 2011)

### **Alergias**

Los cambios que se producen en el síndrome de hiperestimulación ovárica a nivel ovárico tienen cierta similitud a la respuesta inflamatoria hiperactiva con participación de citocinas inmunomoduladoras. Es por esto que se ha planteado la hipótesis de que sensibilidad inmunológica de los pacientes puede ser un factor de riesgo para la aparición de este síndrome (Enskog et al., 1999). En un

estudio prospectivo que registró 18 casos severos de síndrome de hiperestimulación ovárica, se observó un incremento importante en la prevalencia de alergias (50 versus 21% en el grupo de control). Se necesitan estudios de mayor escala para establecer esta asociación.

### **Tipos de drogas estimulantes.**

Está comprobado que la incidencia de aparición de este síndrome va a depender del régimen de estimulación utilizados, entre ellos tenemos:

- **Citrato de clomifeno:** este fármaco rara vez desencadena un síndrome de hiperestimulación ovárica y cuando lo hace generalmente son formas leves a moderadas. Se ha reportado una incidencia de hasta 8% de SHO moderado con el uso de clomifeno. (Delvigne & Rozenberg, 2003)
- **Agonistas de GnRH:** la característica principal de este fármaco es que mediante los agonistas de GnRH se puede llevar artificialmente a la paciente a un estado de anovulación hipogonadotrófica, y con esto se esperaría que presenten menor incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica. Sin embargo, desde la introducción de agonistas de GnRH en 1986, ha existido un aumento de 6 veces en la incidencia de este síndrome y un aumento de formas graves. Una explicación a esto es que con el uso de estos medicamentos se produce una abolición del proceso de luteinización espontánea que se asocia con el pico de LH, el cual es un mecanismo que previene el crecimiento folicular excesivo. También se asocia a un nivel mayor de estradiol y mayor número de cuerpos lúteos. Además, la supresión de agonistas de GnRH confiere un riesgo de SHO en el paciente, independientemente de si se utiliza en protocolos cortos o largos (Whelan y Vlahos, 2000).
- **Antagonistas de GnRH:** con el uso de los antagonistas pareciera que es menor la incidencia de hiperestimulación ovárica cuando se usa antagonistas de GnRH en comparación con agonistas (Olivennes et al., 2002). Una revisión sistemática (Al-Inany y Aboulghar, 2002) que incluyó 5 ensayos clínicos aleatorizados demostró que no había reducción estadísticamente significativa en la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica grave (RR:0,51) utilizando regímenes

antagonistas en comparación con protocolos largos de agonistas de GnRH.

En conclusión, no se tiene información suficiente sobre qué tipo de régimen de estimulación ovárica es el recomendable para prevenir un síndrome de hiperestimulación ovárica. Con una adecuada valoración de la paciente y detección de factores de riesgo se puede decidir qué tipo de estimulación usar (Whelan y Vlahos, 2000).

### **Concentración sérica de estradiol**

Existen varios estudios que han reportado asociación estadísticamente positiva entre concentraciones séricas elevadas de estrógenos durante la estimulación ovárica controlada, con una mayor incidencia de SHEO. Ya desde 1970 reportan correlación entre la concentración de estrógeno urinario preovulatorios y la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica grave (Crooke, 1970). un estudio más reciente incluyó 78 pacientes en un estudio de cohorte que presentaron SHO concluyó que es el número de ovocitos y el nivel máximo de estradiol los que mejor discriminaban los ciclos con y sin SHO (Marthur et al., 2000).

Cuando se realiza una hiperestimulación ovárica controlada, se debe monitorizar periódicamente los niveles séricos de estradiol para evitar una hiperestimulación descontrolada. Se ha reportado que una concentración elevada de estradiol es un importante determinante en el riesgo de producirse un síndrome de hiperestimulación ovárica. Un estudio analizó un total de 637 ciclos de fertilización in vitro, y los agruparon en grupos de acuerdo a la concentración sérica de estradiol: menos de 3.500 pg/ml, estradiol entre 3.500 y 5.999 pg / ml, y más de 6.000 pg/ml. Al analizar la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica se encontró que el grupo de estradiol <3.500 pg/ml presentó una incidencia del 0%, el grupo de 3.500 a 5.999 pg/ml 1.5%; y la incidencia fue significativamente mayor, del 38%, cuando el estradiol sérico fue  $\geq 6.000$  pg/ml. Se encontró una sensibilidad del 83% y una especificidad del 99% para predecir un síndrome de hiperestimulación ovárica (Timmons et al., 2019a)

## **Folículos preovulatorios**

El objetivo de la estimulación ovárica controlada es aumentar la cantidad de folículos producidos durante el ciclo de la paciente para obtener la mayor cantidad posible de ovocitos. Se ha reportado que, a mayor número de folículos producidos y ovocitos obtenidos, el riesgo de hiperestimulación es mayor. Otro determinante es el tamaño que llegan a tener los folículos: en mujeres que presentaron un SHO leve.

Un estudio encontró que cuando se predijeron casos moderados a severos cuando la paciente presento folículos preovulatorios con tamaño de 16mm o más (Marthur et al., 2000).

## **5. CLINICA**

La clínica del síndrome de hiperestimulación ovárica derivan de una marcada permeabilidad vascular y agrandamiento de los ovarios, los cuales pueden crecer hasta 12-25 cm en algunos casos y tienen el potencial de romperse y producir hemorragia (Timmons et al., 2019a). También existe un mayor riesgo de torsión ovárica.

Debido a un incremento en la permeabilidad capilar se da el paso de líquido hacia el tercer espacio y una disminución del volumen intravascular. De esta forma se produce ascitis, y la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal conduce a distensión y dolor, así como aumento de la presión intraabdominal. En casos graves la presión intraabdominal aumentada reduce la perfusión a órganos lo que conlleva a afectación renal, respiratoria, gastrointestinal, cardiovascular y hepática.

El grado leve se caracteriza por agrandamiento ovárico bilateral con múltiples quistes foliculares y de cuerpo lúteo; paciente refieren síntomas de distensión y molestias abdominales y, náuseas leves y, con menos frecuencia, vómitos y diarrea. En el grado moderado se suma evidencia ecográfica de ascitis. Las molestias abdominales y los síntomas gastrointestinales son más frecuentes e intensas y se suma alteraciones en exámenes de laboratorio que incluyen un hematocrito mayor al 45 %, leucocitosis mayor a 15,000/microL, y alteración

hidroelectrolítica (Sood & Mathur, 2020). Cuando el cuadro es severo, podemos encontrar evidencia clínica de ascitis con dolor abdominal intenso, derrame pleural, oliguria, hiponatremia, hipo-osmolalidad plasmática, hipercalemia, hipoproteinemia. La hemoconcentración aumenta el riesgo de tromboembolismo (Timmons et al., 2019).

**a. Clasificación:**

Se clasifica este síndrome de acuerdo a la severidad de sus manifestaciones.

**TABLA N°1:** Clasificación de la hiperestimulación ovárica

SEVERIDAD	CARACTERISTICAS
<b>LEVE</b>	Aumento de la circunferencia abdominal
	Leve dolor en abdomen
	Aumento del tamaño ovárico generalmente <8 cm
<b>MODERADO</b>	Dolor abdominal más intenso
	Náuseas ± vómitos
	Aumento del tamaño ovárico por lo general entre ocho a doce centímetros
	Evidencia ecográfica de ascitis
<b>SEVERO</b>	Ascitis clínica (± hidrotórax)
	Oliguria (<300 ml / día o <30 ml / hora)
	Hematocrito > 0,45
	Hiponatremia (sodio <135 mmol / l)
	Hipoosmolalidad (osmolalidad <282 mOsm / kg)
	Hiperpotasemia (potasio > 5 mmol / l)
	Hipoproteinemia (albúmina sérica <35 g / l)
	Aumento del tamaño ovárico habitualmente > 12 Cm
<b>CRITICO</b>	Ascitis tensa / hidrotórax grande
	Recuento de leucocitos > 25 000 / ml
	Síndrome de distrés respiratorio agudo
	Hematocrito > 0,55
	Oliguria / anuria
	Tromboembolia

Fuente: (Timmons et al., 2019)

Otra forma de clasificación es en relación al tiempo de aparición. Hay dos formas clínicas de SHO, ambas relacionadas con la hormona gonadotrofina coriónica humana (HCG) (Papanikolaou et al., 2005).

Se puede clasificar como síndrome de hiperestimulación ovárica de inicio temprano e inicio tardío.

Lyons y col. (1994) fueron los primeros en describir dos patrones de SHO: el tipo temprano que ocurrió de 3-7 días posterior a la ovulación desencadenada por HCG, y de tipo tardío que ocurrió entre 12-17 días después de la administración de HCG. El SHO temprano es consecuencia de la administración de HCG exógena antes recuperación de ovocitos y generalmente se relaciona con un exceso de estimulación ovárica en respuesta a las gonadotropinas. El SHO tardío es inducido por la producción endógena de HCG producto de un embarazo temprano y se observa solo en pacientes que quedan embarazadas, especialmente en aquellas con más de un saco gestacional inicial (Papanikolaou et al., 2005).

#### **b. Hallazgos de laboratorio**

Dependiendo del grado del síndrome de hiperestimulación vamos a tener distintos cambios en relación a los hallazgos de laboratorio. En su forma leve no se suele evidenciar cambios en parámetros de laboratorio. Los casos graves se han asociado a leucocitosis, hemoconcentración, desequilibrio hidroelectrolítico; alteración de la función hepática y renal (Papanikolaou et al., 2011)

### **6. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL SINDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVARICA**

**Torsión Ovárica:** debido al agrandamiento ovárico es posible en los casos de hiperestimulación ovárica se produzca una torsión anexial. Cuando esto sucede suele ser un cuadro agudo caracterizado por dolor abdominal intenso, signos y

síntomas de abdomen agudo. El tratamiento en estos casos es quirúrgico donde se debe restituir la forma del ovario, pero en muchos casos dependiendo del tiempo que el anexo permaneció sin flujo sanguíneo puede llegar a ser necesario su extirpación. (Papanikolaou et al., 2011)

**Ascitis complicada:** Debido a la fisiopatología del síndrome de hiperestimulación ovárica se produce un aumento de la permeabilidad vascular y esto termina con el aumento de líquido a nivel de la cavidad peritoneal y esto conlleva a un aumento en la presión intraabdominal. El aumento de presión intraabdominal puede generar una disminución del retorno venoso y disminución de la precarga, e inclusive puede comprometer la perfusión renal y aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas. La ascitis interfiere con el mecanismo de la respiración al dificultar el movimiento diafragmático provocando disnea y aumento de la frecuencia respiratoria en la paciente. (Sood & Mathur, 2020)

**Lesión hepática:** Debido a una disminución de la perfusión hepática se puede encontrar alteración de las enzimas hepáticas que los estudios reportan en un porcentaje de hasta un 37,5% en casos de síndrome de hiperestimulación ovárica grave. (Papanikolaou et al., 2011)

**Trombosis y fenómenos tromboembólicos:** dentro de las complicaciones más importantes del síndrome de hiperestimulación ovárica se encuentran los eventos tromboembólicos. Se han descrito que la mayoría de los casos son trombosis venosas, y solo en el 25% se han reportado trombosis arteriales. Estos eventos están influidos por el hecho de que las pacientes suelen encontrarse encamadas, sumado a la estasis venosa producida por el aumento de la presión intraabdominal por la ascitis y también por la compresión de la vasculatura pélvica producto de un tamaño ovárico aumentado, sumado a la hemoconcentración. (Schimer, 2020)

#### **Efectos sobre un embarazo:**

pacientes que quedaron embarazadas y pasaron por un síndrome de hiperestimulación ovárica se ha visto que tuvieron un riesgo mayor de presentar aborto, prematuridad, bajo peso al nacer, trastornos hipertensivos del embarazo y diabetes gestacional. Pero estos datos son contradictorios debido a que existen

pocos estudios enfocados en este tema y con pocos participantes (Schimer, 2020)

Un estudio de cohorte retrospectivo que incluyo datos de 165 embarazos que se produjeron mediante FIV y tuvieron un síndrome de hiperestimulación ovárica se encontró que no hubo diferencia estadísticamente significaba en la aparición de eventos adversos obstétricos comparado con embarazos posterior a FIV que no tuvieron un SHEO (Wiser et al., 2005)

Otro estudio utilizo una base de datos de reproducción asistida que incluyo 1500 pacientes que tuvieron síndrome de hiperestimulación ovárica encontraron que las pacientes que embarazaron tuvieron un aumento riesgo de bajo peso al nacer. (El-Faissal, 2014)

## **7. MANEJO**

El tratamiento de esta patología se tiene que organizar de acuerdo a su gravedad, complicaciones y ausencia o presencia de embarazo. Este consiste en abordar el desequilibrio electrolítico, cambios hemodinámicos, disfunción hepática, manifestaciones pulmonares, hipoglobulinemia, morbilidad febril, eventos tromboembólicos, torsión anexial y manifestaciones neurológicas.

### **Manejo ambulatorio para el síndrome de hiperestimulación ovárica**

La regresión espontánea ocurre durante 10 a 14 días en casos leves a moderados, pero también puede ser más demorado si ocurre la implantación. Cuando se maneja pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica leve a moderada no es necesario que sean hospitalizadas si no solo se debe realizar seguimiento y control debido a que estos casos la mayoría son autolimitados y se debe ser conservadores con las medidas que se toman, enfocándose en el alivio de los síntomas. Suele ser suficiente la prescripción de antiinflamatorios y reposo en casa.

Lo más importante en estos casos la monitorización de los parámetros de signos y síntomas, exploración física, rastreo ecográfico, peso diario, curva del hematócrito, electrólitos sericos, función renal, proteínas sericas y pruebas de función hepáticas (Timmons et al., 2019a).

Cuando el cuadro persiste o empeora, y el centro médico no dispone de experiencia hay que apoyarse de medicina interna y terapia intensiva.

### **Manejo hospitalario del síndrome de hiperestimulación ovárica**

Cuando manejamos un síndrome de hiperestimulación ovárica severa es fundamental que sea de forma intrahospitalaria. La hospitalización es imprescindible especialmente si se trata de una paciente que tenga un nivel de creatinina mayor a 1.6 mg / dl, un HTCO mayor a 55%, leucocitosis con valores superiores a 25.000/l.

Criterios para manejo intrahospitalario: (Australian & Practice, 2016.)

- Dolor severo que no se controla con analgésico oral
- Deshidratación moderada / severa o intolerancia a la ingesta oral
- Taquicardia, hipotensión
- Dificultad para respirar / derrames pleurales
- Sospecha de trombosis
- Oliguria
- Hemoconcentración / Alteración de electrolitos:
  - PCV > 0,45 (hematocrito > 45%)
  - CMI > 16.000
  - Na + <135, K + > 5.0
  - Pruebas de función hepática anormales
  - Albúmina <26 - aunque el valor predictivo es incierto
- si no tiene apoyo en casa.

**TABLA N°2:** Control intrahospitalario durante el manejo del síndrome de hiperestimulación ovárica

VIGILANCIA INTRAHOSPITALARIA
Control de signos vitales c/ 2-8 horas
Evaluación física diaria evitando examen pélvico bimanual
Peso diario
Perímetro abdominal diario
Evaluación ecográfica de la ascitis y el tamaño de los ovarios
Control de ingesta y excreta

Pulsioximetría
Radiografía de tórax y ecocardiograma cuando se sospecha derrame pleural o pericárdico (se repite según sea necesario)
Electrolitos (diario)
Conteo sanguíneo completo (diario o con mayor frecuencia según sea necesario para guiar el manejo de líquidos)
Enzimas hepáticas (repetidas según sea necesario)
Creatinina o aclaramiento de creatinina

Fuente: (Timmons et al., 2019)

## TRATAMIENTO MÉDICO

### Corrección del volumen circulatorio

Un pilar del tratamiento es la corrección del volumen circulatorio y el desequilibrio electrolítico. El objetivo es mantener un volumen intravascular normal y conservar una función renal adecuada.

La reposición de volumen debe iniciarse con cristaloideos intravenosos a una velocidad de 125-150 ml / h. Se puede iniciar con un bolo de líquidos intravenosos (500-1000 ml). Los líquidos deben administrarse hasta lograr una diuresis adecuada de > 50-60 ml / h y revertir la hemoconcentración.

La dextrosa al 5% en solución salina normal es preferible a la solución de lactato de Ringer. Se pueden utilizar expansores de coloides plasmáticos si es necesario. El efecto útil de los expansores plasmáticos puede ser transitorio porque se redistribuirán en el espacio extravascular y pueden exacerbar la ascitis.

Se recomienda el uso de albúmina, manitol, dextranso, HES o plasma fresco congelado con el objetivo de mantener el volumen intravascular y de aumentar la presión oncótica intravascular.

### Corrección de electrolitos

Uno de los criterios diagnósticos del síndrome de hiperestimulación ovárica es el desequilibrio electrolítico. En estos pacientes no se recomienda la restricción de

sal y agua para la corrección de hiponatremia debido a que estas medidas no mejoran el edema o la ascitis (Namavar Jahromi et al., 2018)

La hiperpotasemia puede provocar arritmia cardíaca y el tratamiento agudo incluye tratamientos que desplazan el potasio hacia el espacio intracelular (bicarbonato de sodio, insulina y glucosa y albuterol). Puede usarse gluconato de calcio para proteger el tejido cardíaco contra la hiperpotasemia (Namavar Jahromi et al., 2018).

### **Profilaxis anticoagulante**

La hemoconcentración sumada al daño endotelial aumenta el riesgo de trombosis, siendo la trombosis venosa la complicación potencialmente mortal más importante del SHO. La utilización de heparina de bajo peso molecular ayuda a la disminución de complicaciones trombóticas. Se recomienda enoxaparina (40 mg/d) o dalteparina (5000 UI/d). No se ha establecido el tiempo de duración de la anticoagulación, sin embargo, algunos autores recomiendan que en caso de embarazo se debe continuar al menos hasta el final del primer trimestre.

Cuando se plantea administración de profilaxis antitrombótica se tiene que tener en consideración el riesgo que tiene la paciente mediante escalas establecidas. Estas pacientes solo con el hecho de tener un síndrome de hiperestimulación ovárica ya se encuentran en riesgo de trombosis, también existen otros riesgos que se pueden sumar en las pacientes como son una edad mayor a, sobrepeso u obesidad, encamamiento, embarazo, antecedentes en la familia de trombosis. La profilaxis estará indicada en todos los casos de síndrome de hiperestimulación ovárica moderada o grave

Se debe incentivar a una deambulación temprana o al uso de un dispositivo neumático de compresión intermitente.

### **Profilaxis antibiótica**

En estas pacientes algunos autores recomiendan profilaxis antibiótica debido al riesgo aumentado de infección. A esto se suma el hecho de que estas pacientes son sometidas a cateterismos repetidos, venopunción, drenaje pleural y

aspiración transvaginal del líquido ascítico. Se recomienda la profilaxis antibiótica preoperatoria. (Schimer, 2020)

#### **Diuréticos:**

Los diuréticos pueden aumentar la viscosidad de la sangre y aumentar el riesgo de trombosis venosa. Es por ello que existe algunos autores que no recomiendan su uso. (Australian & Practice, 2016)

#### **Aspiración del líquido ascítico**

El desarrollo de ascitis es el sello distintivo del SHO. La razón más común de hospitalización son los síntomas debidos a la ascitis. No en todas las pacientes se requiere la paracentesis para el drenaje del líquido ascítico, solo se debe realizar en caso de que la paciente indique ortopnea o se evidencie un aumento rápido de la presión intraabdominal o empeoramiento de los síntomas (Delvigne & Rozenberg, 2003)

En general no es recomendable que durante la paracentesis se extraiga un volumen mayor a cuatro litros de líquido en un periodo de 12 horas.

Luego de este procedimiento se evidencia una mejoría de la perfusión renal y se empieza a normalizar los niveles de la creatinina, alivio los síntomas de disnea al tiempo que disminuye el hematócrito y la osmolaridad.

### **8. PREVENCIÓN**

Hasta ahora no se tiene una forma precisa para prevenir la aparición de este síndrome. Dentro de lo más importante esta valorar de forma correcta a la paciente y detectar posibles factores de riesgo que presente la paciente que va a ser sometida a una hiperestimulación ovárica controlada. La mejor prevención es el seguimiento estricto de estas pacientes mediante vigilancia ecográfica y dosificación de estradiol. No existe ningún método que pueda abolir completamente el riesgo (Namavar Jahromi et al., 2018)

- **Decidir la terminación del ciclo de estimulación:** si se quiere detener de forma definitiva la aparición de un síndrome de hiperestimulación ovárica es con la cancelación del ciclo, ya que el estímulo para su

aparición es la administración de hCG. Si se decide la terminación de este ciclo de estimulación ovárica se debe evitar que se produzca un pico espontáneo de LH que genere un síndrome de hiperestimulación ovárica. Para esto no se debe suspender la administración del agonista/antagonista de GnRH mientras no se tenga ovarios de tamaño normal o llegue el periodo menstrual.

- **Coasting:** en el castin lo que se realiza es no administrar gonadotropinas pero sin suspender la administración del agonista/ antagonista de la GnRH hasta ver que los niveles de estradiol bajen. Mediante este método lo que se logra es que se disminuye la cantidad de células a nivel de la granulosa. Para realizar el coasting el folículo dominante debe medir unos 16 mm y la paciente tener un estradiol sérico superior a 4.000 pg/ml. Después se tiene que realizar un seguimiento diario de la paciente mediante rastreo ecográfico y dosificación de estradiol. Una vez que se logra un nivel de estradiol menor a 3.500 pg/ml se administra la hCG.
- **Agonistas dopaminérgicos:** la cabergolina teóricamente puede bloquear el efecto del VEGF, por lo tanto, podría ser un factor protector para disminuir la incidencia y la gravedad del SHO. Una revisión Cochrane demostró que la cabergolina redujo de manera eficiente la tasa de SHO moderado, sin un efecto significativo sobre el número de embarazos o aborto espontáneo, aunque no pudo prevenir el SHO grave. Por tanto, se recomienda la administración de cabergolina oral, a partir del día en que se administra la hCG a una dosis de 0,5 mg durante 8 días (Tang et al., 2016).
- **Metformina:** una revisión Cochrane, que se basó en 8 ensayos aleatorios, concluyó que la metformina redujo significativamente el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica en un 63% y aumentó las tasas de embarazo clínico, sin efecto sobre las tasas de nacidos vivos. Se recomendó una dosis diaria entre 1000 y 2000 mg al menos 2 meses antes de la estimulación ovárica controlada para prevenir el SHO. (El-Faissal, 2014)
- **Perforación ovárica laparoscópica:** se ha descrito como un método para mejorar la ovulación antes de la estimulación ovárica, logrando una disminución de la dosis y la duración de las gonadotropinas necesarias

para la inducción de la ovulación. Se puede realizar para uno o ambos ovarios, induciendo 4-10 puntos de cauterización con profundidades de 4-10 mm. Perforar menos de 4 puntos en cada ovario puede conducir a tasas de embarazo más bajas e inducir más de 10 puntos puede causar daño ovárico. Los mejores resultados se han observado en mujeres delgadas con niveles séricos elevados de hormona luteinizante (Pirwany & Tulandi, 2003)

- **Albúmina:** se piensa que la albúmina actuaría en la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica mediante inhibición de liberación de materiales vasoactivos del cuerpo lúteo. Además, el efecto oncótico de la albúmina sirve para mantener el volumen intravascular y puede prevenir el desarrollo de hipovolemia, hemoconcentración, ascitis y derrame pleural. La administración de 20-50 g de albúmina al 25% en el momento de la recuperación de los ovocitos para disminuir el riesgo de SHO. (Timmons et al., 2019a)
- **Ácido acetil salicílico:** En el síndrome de hiperestimulación ovárica el aumento de la activación plaquetaria debido a los niveles de VEGF puede conducir a la liberación de sustancias, como histamina, serotonina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, o ácido lisofosfatídico, que puede potenciar aún más la cascada fisiopatológica del SHO. En base a estos hallazgos se ha propuesto el uso del ácido acetil salicílico para reducción del riesgo de SHO. Hay dos ensayos aleatorios que tuvieron como objetivo determinar si el ácido acetil salicílico disminuye la aparición de síndrome de hiperestimulación ovárica.

En un estudio, se formó 2 grupos de mujeres que se someterían a FIV, a un grupo se administró 100 mg de ácido acetil salicílico desde el primer día de estimulación hasta el día de la prueba de embarazo y prednisolona en dosis variables (10 mg a 30 mg) durante el mismo período de tiempo; y al otro grupo se administró placebo. Dentro de los resultados se reportó que en el grupo de ácido acetil salicílico más prednisolona hubo mayor cantidad de ovocitos recuperados, pero una menor incidencia de SHO grave (1,7% vs 6,5%) (Revelli et al., 2008).

En un segundo ensayo, se incluyó a mujeres que presentaban varios factores predisponentes a realizar un síndrome de hiperestimulación ovárica (historial previo de SHO, ovarios poliquísticos, y menores de 30 años). A estas mujeres se les administro 100 mg de ácido acetil salicílico desde el inicio del ciclo hasta el día de la fertilización in vitro. Las mujeres que tomaron ácido acetil salicílico aspirina presentaron menor incidencia de SHO grave que requiere ingreso hospitalario en comparación con mujeres que no tomaban aspirina (2/780 mujeres, 0,25% vs.43/412 mujeres, 8,4%,  $p < 0,001$ ) (Várnagy et al., 2010)

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

El caso trata de una mujer de sexo femenino de 33 años de edad, residente en la ciudad de Quito, comerciante, instrucción secundaria, casada, etnia mestiza. Tipo de sangre ORH+.

Dentro de los antecedentes personales la paciente tenemos un diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico diagnosticado hace 5 años, manejado inicialmente con metformina por 1 año y luego paciente suspende el tratamiento. Como antecedentes quirúrgicos refiere realización de cesárea más salpingectomía parcial bilateral hace 9 años. En los antecedentes gineco-obstétricos paciente refiere inicio de menarquia a los 14 años, con ciclos menstruales regulares cada 26-28 días y una duración de la menstruación de 5-6 días. Inicio de vida sexual activa a los 19 años, con 2 parejas sexuales. Citología cervical hace 1 año 6 meses con resultado normal. Ha tenido dos embarazos anteriores, el primero hace 12 años y terminó en parto vaginal sin complicaciones, y el segundo hace 9 años el cual se produjo de forma espontánea y fue terminado por cesárea, sin complicaciones. No refiere ningún antecedente familiar de importancia. No refiere consumo de alcohol, tabaco o drogas.

Paciente con diagnóstico de infertilidad por factor tubárico, debido a su decisión de realizarse una salpingectomía parcial bilateral durante su cesárea de hace 9 años acude a consulta en centro de fertilidad con objetivo de buscar un nuevo embarazo. Se expone las diferentes alternativas de tratamiento y las probabilidades de éxito; y la paciente decide someterse a una fertilización in vitro.

El 29 de septiembre de 2019 se inicia tratamiento de estimulación ovárica controlada mediante antagonistas de GNRH. El día 11 de octubre de 2019 se realiza recolección de óvulos mediante aspiración ecodirigida de folículos ováricos con aguja 18G con punta eco refringente, obteniéndose 5 óvulos microscópicamente de buena calidad. En el laboratorio de fertilidad se fecunda estos óvulos donde se obtienen 2 embriones. El día 15 de octubre se procede a la transferencia intraútero de 1 embrión. En control a los 15 días paciente se realiza BHCG en sangre la cual es positiva confirmando el embarazo. El día 5 de noviembre paciente presenta dolor abdominal tipo cólico de moderada intensidad

que aumenta con el pasar del tiempo, más sensación de distensión abdominal, malestar general, debilidad. A las 24 horas el dolor abdominal aumenta siendo 7/10 en la escala de EVA, y se exagera la distensión abdominal por lo que acude a hospital público de la ciudad de Quito donde es valorada. A su ingreso paciente álgica, diaforética, con cifras tensionales medias que oscilan entre los 64-72 mmHg, frecuencia cardiaca de hasta 70 latidos por minuto. Llenado capilar menor a 3 segundos. Saturación 93%.

Al examen físico se encuentra los campos pulmonares con buena entrada de aire, sin auscultar ruidos sobreagregados. Abdomen globuloso, distendido, matidez a la percusión, dolor de moderada intensidad a la palpación a nivel de cuadrantes inferiores. No signos de irritación peritoneal.

Se solicita exámenes complementarios donde llama la atención presencia de un desequilibrio hidroelectrolítico con hiponatremia e hipopotasemia. Hemoconcentración con hematocrito de 55%.

Cuadro N°3: Exámenes de ingreso de la paciente

Exámenes 6/11/2019	
BHCG	6221 mUI/ml
ESTRADIOL	4701 pg/ml
ALBUMINA	3.4 g/dl
GLOBULINA	2.5 g/dl
LEUCOCITOS	9.740 / ul
NEUTRÓFILOS	7.280 /ul
PLAQUETAS	200.000 / ul
HEMATOCRITO	54%
SODIO	129 mEq/L
POTASIO	2.6 mEq/L
COLORO	105 mEq/L
UREA	14.6 mg/dl
CREATININA	0.5 mg/dl
TGO	110 U/L
TGP	138 U/L

Realizado por: Autores

Fuente: historia clínica

En ecografía se encuentra útero aumentado de tamaño con presencia de saco gestacional de 17.9 mm con saco vitelino en su interior, implantado a nivel de istmo uterino cerca de cicatriz uterina previa. Ovarios con presencia de múltiples quistes y volumen ovárico aumentado: Ovario derecho de 80x65x37mm con volumen de 96 ml. ovario izquierdo de 101x76x45mm con volumen de 172 ml. Presencia de abundante cantidad de líquido libre.

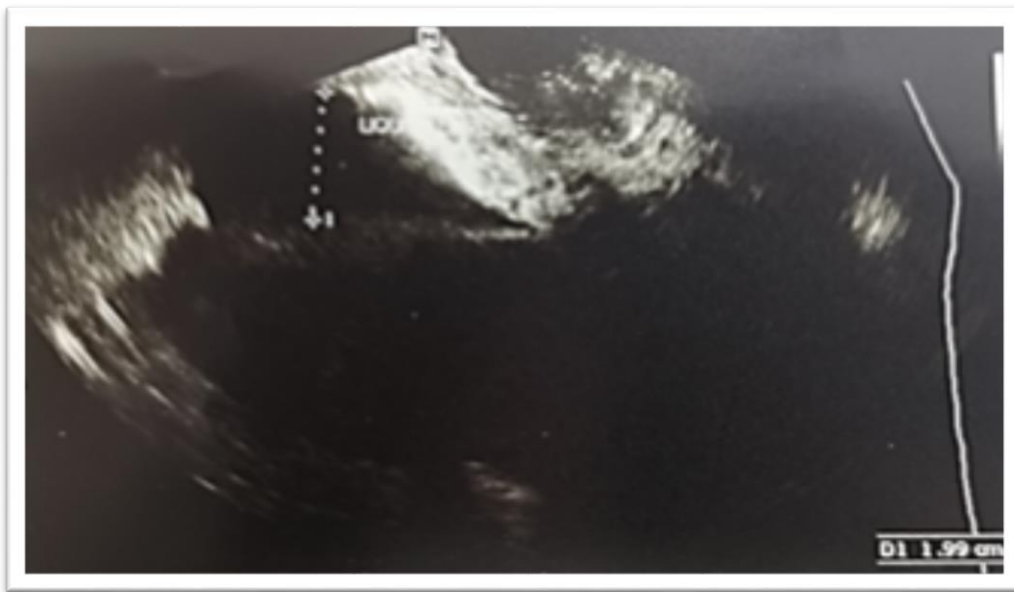


FIGURA 2: Ecografía transvaginal: presencia de líquido libre a nivel de fondo de saco anterior

Fuente: historia clínica

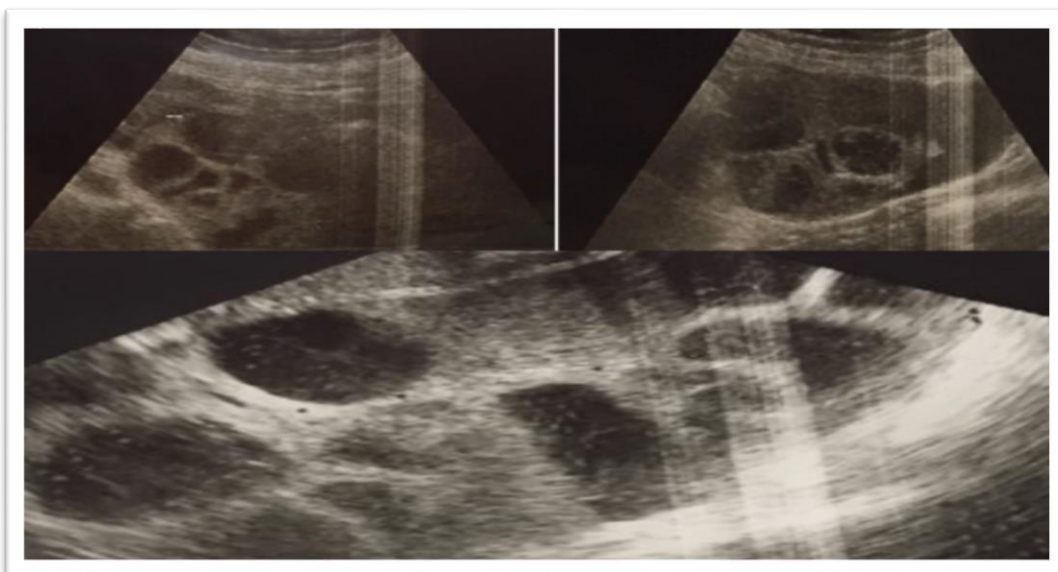


FIGURA 3: Ecografía transvaginal: ovarios agrandados con presencia de múltiples folículos; compatible con una hiperestimulación ovárica

Fuente: historia clínica



FIGURA 4: Ecografía transvaginal: embarazo ectópico localizado en cérvix

Fuente: historia clínica

Se decide ingreso a esta casa de salud y valoración por servicio de terapia intensiva quienes deciden el ingreso a su servicio con diagnóstico de síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazo ectópico istmo-cervical. Paciente permanece 12 horas en el servicio de UCI y decide que prefiere ser transferida a clínica privada de infertilidad donde se realizó el tratamiento de fertilización in vitro por lo que solicita alta médica y es llevada en ambulancia a casa de salud mencionada.

Paciente ingresa el día 7 de noviembre a clínica privada donde es llevada directamente a área de cuidados intensivos. Se inicia manejo con corrección de electrolitos vía intravenosa, furosemida como diurético, cabergolina, tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular y administración de albumina humana intravenosa.

Se realiza aspiración de líquido libre abdominal y de quistes ováricos vía transvaginal con aguja ecodirigida obteniéndose en total +/- 1000ml de líquido seroso. Se realiza inyección intrasaculosa de metotrexate como manejo del embarazo ectópico. Procedimiento sin complicaciones y con sangrado mínimo.

#### Tratamiento administrado:

- Enoxaparina 40mg subcutánea diaria: debido al riesgo de trombosis elevado en el síndrome de hiperestimulación ovárica se inicia trombo profilaxis con heparina de bajo peso molecular. Se coloca dosis de 40mg, la recomendada para profilaxis antitrombotica según guías internacionales.
- Cabergolina 0.5mg vía oral dosis única: la mayoría de los estudios sobre la cabergolina se han enfocado en la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica, sin embargo, existe evidencia de que también sirven para disminuir la concentración de VEGF y aportar a la resolución de este síndrome.
- Furosemida 2.5mg intravenoso ahora y si diuresis es mejor a 10ml/hora: existe evidencia contradictoria para el uso de diuréticos en estos casos. Siempre que se use es importante la reposición hídrica adecuada.
- Paracetamol 1gr IV cada 8 horas: debido a que la paciente se encontraba algica el manejo del dolor debe ser un pilar del tratamiento. El paracetamol es el medicamento de elección para manejo del dolor. Está contraindicado el uso de AINES debido a que pueden disminuir a perfusión renal y empeorar el cuadro.
- Hidratación: solución salina 300ml intravenosos ahora y luego solución salina 0.9%1000ml + 10ml cloruro de potasio a 125ml/h: debido al aumento de permeabilidad vascular el volumen sanguíneo disminuye por lo que otro pilar del manejo es la corrección hídrica adecuada. La corrección de sodio es diferente de otros casos de hiponatremia debido a que dentro de la fisiopatología de este síndrome se produce un cambio en el umbral de osmolalidad y con una adecuada hidratación de la paciente se logra mejorar el valor de sodio. Debido a que la paciente también presentaba hipokalemia se inició la corrección intravenosa del mismo.
- Albumina humana 1 frasco IV cada 8 horas: la albumina humana juega un papel importante en la presión oncótica del plasma y aporta en disminuir el paso de líquido al tercer espacio.

En su primer día de hospitalización paciente en mejores condiciones, sodio y potasio siguen bajos, pero en ascenso a valores normales. Por procedimiento quirúrgico realizado deciden iniciar antibioticoprofilaxis con ampicilina más

sulbactam 1.5gr intravenosos cada 6 horas. Paciente permanece por 24 horas en el servicio de terapia intensiva y debido a su evolución favorable se decide pase a sala de hospitalización general para continuar con el manejo y seguimiento.

En su segundo día de hospitalización paciente en buen estado general. Signos vitales estables. Se mantiene tratamiento diurético, antibiótico y corrección intravenosa de electrolitos. Se inicia manejo del embarazo ectópico con metotrexate dosis única a 1mg/kg/día. Se realiza ecografía de control que reporta líquido libre en poca cantidad. Ovarios con un volumen de 12 y 14 cm<sup>3</sup> y saco gestacional en istmo uterino de 17mm.

A las 48 horas de la aplicación de metotrexate intravenoso se realiza control de BHCG la cual disminuye 5016 mUI/ml, 20% en relación a valores previos. En examen de control llama la atención elevación de enzimas hepáticas. Electrolitos se encuentran dentro de valores normales. Diuresis adecuada con gasto urinario de 1.1mk/kg/día.

A su quinto día de hospitalización paciente asintomática, electrolitos en valores normales, enzimas hepáticas en descenso. Se decide alta médica y control posterior por la consulta externa.

Paciente acude a control a los 7 días de alta. Refiere encontrarse en buenas condiciones durante su estadía en casa, refiere sangrado genital en poca cantidad que desde hace 12 horas aumenta con eliminación de coágulos y aparentes restos. En exámenes que se le realiza presenta una biometría hemática con valores normales. Función hepática y renal normal. Electrolitos normales. Bhcg cuantitativa de 1090 mUI/ml la cual ha descendido 80% en relación a valor previo al tratamiento por lo que se mantiene conducta de observación.

Ecografía de control muestra un útero aumentado de tamaño con endometrio engrosado de 36mm por lo que decide realización de aspiración manual endouterina donde se extrae tejido endometrial en moderada cantidad compatible con endometrio decidualizado, se evidencia restos corioplacentarios parcialmente eliminados en canal cervical. Procedimiento sin complicaciones y

con sangrado de 50ml. Se envía posteriormente a paciente a domicilio y con signos de alarma.

Paciente acude a consulta a los 14 días a control. Ha permanecido asintomática. Bhcg de control muestra valor negativo. Se inicia planificación familiar y se suspende el seguimiento.

## DISCUSIÓN

El caso clínico descrito en este trabajo es una complicación infrecuente, pero a tener muy en cuenta cuando se realiza tratamientos de fertilidad. Debemos tener presente el síndrome de hiperestimulación ovárica en toda estimulación ovárica controlada.

En este trabajo describimos el caso de una paciente joven, de 33 años, que presenta diagnóstico de infertilidad por factor tubárico, debido una salpingectomía parcial bilateral previa. Con este antecedente las alternativas que tiene la paciente son: la realización de una recanalización tubárica, la fertilización in vitro o el uso de un útero subrogado. Luego de ser informada de sus opciones la paciente se inclina por la realización de fertilización in vitro.

Al iniciar una estimulación ovárica controlada lo primero a tener en cuenta es las características y factores de riesgo de la paciente a tratar. En el caso descrito podemos identificar solo un factor de riesgo para un síndrome de hiperestimulación ovárica; que es el antecedente de síndrome de ovario poliquístico. La literatura reporta que las mujeres con esta responden de forma excesiva a la estimulación del VEGF y producen mayor número de folículos que mujeres sin SOP. (Papanikolaou et al., 2011). Paciente no muestre otro factor de riesgo identificable, y esto nos muestra la importancia de siempre tener presente la posibilidad de que se desencadene este síndrome aun si la paciente no tiene factores de riesgo, ya que la mayoría de los casos severos reportados de este síndrome son pacientes sin alto riesgo.

Paciente es sometida a estimulación ovárica controlada mediante antagonistas de GNRH, los cuales han sido descritos que tienen menor riesgo de hiperestimulación ovárica en comparación a los agonistas de GnRH (Toftager et al., 2016). Al día 12 del ciclo se obtiene mediante aspirado 5 óvulos. Se ha descrito como factor de riesgo de esta patología el obtener más de 20 folículos ovulatorios (Rodríguez, 2019), por lo que hasta ese momento no se podía determinar que la paciente tuviese un alto riesgo para presentar este síndrome.

Al considerar el tiempo de aparición de este síndrome vemos que se trata de un síndrome de hiperestimulación ovárica tardía, ya que los primeros síntomas iniciaron a los 20 días de la fertilización. En el grupo tardío este síndrome es

inducido por la producción endógena de HCG producto de un embarazo temprano (Papanikolaou et al., 2005). Aquí se identifica que la paciente había quedado embarazada y este fue el desencadenante para el inicio de la patología.

El diagnóstico se realizó de forma temprana debido a que se consideró los antecedentes clínicos de la paciente y se tuvo la sospecha de que se podía tratar de un síndrome de hiperestimulación ovárica y la evaluación clínica y analítica permanente confirmó el diagnóstico y catalogar como una forma severa de este síndrome. La paciente requirió cuidados intensivos y manejo multidisciplinario. En la evaluación ecografía se encuentra que el embarazo de la paciente es un embarazo ectópico localizado a nivel cervical, el cual es un embarazo no viable y expone a la paciente a un alto riesgo de sangrado.

En cuanto al tratamiento administrado se inició con la corrección del desbalance hidroelectrolítico vía intravenosa. Uno de los pilares del manejo de este síndrome es la corrección de los electrolitos y la restitución hídrica, debido al desbalance producido por el aumento de permeabilidad vascular. La corrección de sodio es diferente de otros casos de hiponatremia debido a que dentro de la fisiopatología de este síndrome se produce un cambio en el umbral de osmolalidad y con una adecuada hidratación de la paciente se logra mejorar el valor de sodio.

Se realiza aspiración de líquido libre abdominal y de quistes ováricos vía transvaginal con aguja ecodirigida obteniéndose en total +/- 1000ml de líquido seroso. La aspiración del líquido ascítico en el caso de esta paciente no estaba indicada, debido a que se la debe considerar cuando la ascitis produzca ortopnea o aumente de forma muy rápida la ascitis y comprometa la respiración de la paciente.

Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de tromboprolifaxis debido al riesgo de trombosis elevado en el síndrome de hiperestimulación ovárica. En este caso se administró Enoxaparina 40 mg subcutáneo diaria.

En cuanto al uso de cabergolina, la mayoría de los estudios sobre la cabergolina se han enfocado en la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica, sin embargo, existe evidencia de que también sirven para disminuir la concentración de VEGF y aportar a la resolución de este síndrome, aunque no se tiene

evidencia fuerte que avale este manejo. En el caso descrito se usó cabergolina como parte del manejo en una dosis única de 0.5mg al inicio del manejo.

En cuanto al uso de diuréticos existe evidencia contradictoria para el uso de diuréticos en estos casos. Siempre que se use es importante la reposición hídrica adecuada. Debido a que en el caso descrito se tenía un balance hídrico francamente positivo se utilizó un diurético de asa (furosemida) con lo que se mejoró el gasto urinario.

Con la terapéutica administrada vemos que la paciente tuvo una evolución favorable, con mejoría de parámetros clínicos y de laboratorio. Debido a que el estado clínico de la paciente mejoro se realiza el tratamiento para el embarazo ectópico con la colocación de metotrexate intrasacular vía vaginal. Al final paciente termina con una resolución completa de su cuadro clínico. No se presentaron complicaciones o secuelas de esta patología.

Para finalizar, se debe recalcar que la evolución de la paciente fue favorable debido a que se realizó un diagnóstico temprano; el personal de salud tomando en consideración los antecedentes clínicos y teniendo siempre en mente la posibilidad del síndrome de hiperestimulación ovárica en todo paciente sometido a técnicas de fertilidad de alta complejidad; permitió el inicio temprano de la terapéutica, evitando así un desenlace desfavorable y aparición de complicaciones

## CONCLUSIONES

Este tema se escogió con el objetivo de recordar a los ginecoobstetras que la inducción de la ovulación y el manejo de los casos de reproducción asistida de alta complejidad deben ser realizados por especialistas con mucha experiencia en el campo. Y aunque se maneje a la paciente en un centro especializado, el síndrome de hiperestimulación puede aparecer en mujeres sin ninguna patología o factor de riesgo; y está en el medico el tener siempre presente la posibilidad de su aparición.

Cualquier paciente que a quien realicemos una inducción de la ovulación está en riesgo de desarrollar un SHEO. Pero algunas características de la paciente aumentan o disminuyen el riesgo de su aparición. Se ha visto que el antecedente de un SHEO previo, síndrome de ovario poliquístico, niveles elevados de hormona antimülleriana, mujeres jóvenes, embarazo tras transferencia de embriones frescos, niveles altos de estradiol y folículos muy numerosos o de gran tamaño están relacionados con un mayor riesgo de SHEO.

Para que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica debe existir la estimulación de los receptores de LH lo que ocurre solo después de la exposición a hCG, que causa una extensa luteinización en las células de la granulosa dentro del cuerpo lúteo. Esto desencadena una cascada de producción de sustancias vasoactivas. De estas es el factor de crecimiento vascular endotelial vascular (VEGF) el más importante que conlleva a un aumento de la permeabilidad capilar y hemoconcentración.

Esta patología se va a producir una variedad de signos y síntomas que van desde dolor y distensión abdominal, náusea y vómito, diarrea, agrandamiento ovárico, ascitis hasta escenarios más graves como eventos tromboembólicos, disminución de la perfusión renal, hidrotórax e incluso la muerte. Y todo esto se da en una mujer joven y sana a quien le sometemos a una hiperestimulación ovárica controlada

Se han descrito varias estrategias para prevenir la aparición de este síndrome. De las que se ha visto que si tiene efecto en reducir la incidencia del SHEO son el uso de antagonistas de GnRH, uso de agonistas de GnRH para desencadenar

la maduración final de los ovocitos y uso de cabergolina al final de inducción de ovulación.

El manejo de esta patología va a depender del escenario clínico de la paciente y de la capacidad resolutiva del centro médico donde sea atendida. Cuando el cuadro persiste o empeora, y el centro médico no dispone de experiencia hay que apoyarse de medicina interna y terapia intensiva.

## BIBLIOGRAFIA

1. Australian, S., & Practice, P. (2016). *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*. 1–12.
2. Binder, H., Dittrich, R., Einhaus, F., Krieg, J., Müller, A., Strauss, R. C., Beckmann, M. W., & Cupisti, S. (2007). Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1--Incidence and pathogenesis. *International Journal of Fertility and Women's Medicine*, *52*(1), 11–27.
3. Chen, C.-D., Wu, M.-Y., Chao, K.-H., Lien, Y.-R., Chen, S.-U., & Yang, Y.-S. (2011). Update on management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, *50*(1), 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2011.01.014>
4. Delvigne, A., & Rozenberg, S. (2003). Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Human Reproduction Update*, *9*(1), 77–93. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg005>
5. Delvigne, A., & Rozenberg, S. (2003). Systematic review of data concerning etiopathology of ovarian hyperstimulation syndrome. *International Journal of Fertility and Women's Medicine*, *47*(5), 211–226. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12469708>
6. El-Faissal, Y. (2014). Approaches to complete prevention of OHSS. In *Middle East Fertility Society Journal* (Vol. 19, Issue 1, pp. 13–15). Middle East Fertility Society. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2014.02.002>
7. Geva, E., & Jaffe, R. B. (2000). Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. In *Fertility and Sterility* (Vol. 74, Issue 3, pp. 429–438). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)00670-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00670-1)
8. Namavar Jahromi, B., Parsanezhad, M. E., Shomali, Z., Bakhshai, P., Alborzi, M., Vaziri, N. M., & Anvar, Z. (2018). Ovarian hyperstimulation syndrome: A narrative review of its pathophysiology, risk factors, prevention, classification, and management. In *Iranian Journal of Medical Sciences* (Vol. 43, Issue 3, pp. 248–260). Shiraz University of Medical Sciences.
9. Nouri, K., Tempfer, C. B., Lenart, C., Windischbauer, L., Walch, K.,

- Promberger, R., & Ott, J. (2014). Predictive factors for recovery time in patients suffering from severe OHSS. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12(1), 59. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-59>
10. Nowicka, M. A., Fritz-Rdzanek, A., Grzybowski, W., Walecka, I., Niemiec, K. T., & Jakimiuk, A. J. (2010). C-reactive protein as the indicator of severity in ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 26(6), 399–403. <https://doi.org/10.3109/09513591003632266>
11. Olchowy, A., Olchowy, C., Mazur, R., Sierpowska, M., Waligó Ra, M., & Wie, M. (2019). Ovarian Hyperstimulation Syndrome As A Growing Diagnostic Problem In Emergency Department Settings: A Case Report. *The Journal of Emergency Medicine*, 56(2), 217–221. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.11.004>
12. Papanikolaou, E. G., Humaidan, P., Polyzos, N., Kalantaridou, S., Kol, S., Benadiva, C., Tournaye, H., & Tarlatzis, B. (2011). New algorithm for OHSS prevention. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 9, 147. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-147>
13. Papanikolaou, E. G., Tournaye, H., Verpoest, W., Camus, M., Vernaev, V., Van Steirteghem, A., & Devroey, P. (2005). Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: Early pregnancy outcome and profile. *Human Reproduction*, 20(3), 636–641. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh638>
14. Pirwany, I., & Tulandi, T. (2003). Laparoscopic treatment of polycystic ovaries: Is it time to relinquish the procedure? In *Fertility and Sterility* (Vol. 80, Issue 2, pp. 241–251). Elsevier Inc. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00875-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00875-6)
15. Revelli, A., Dolfin, E., Gennarelli, G., Lantieri, T., Massobrio, M., Holte, J. G., & Tur-Kaspa, I. (2008). Low-dose acetylsalicylic acid plus prednisolone as an adjuvant treatment in IVF: a prospective, randomized study. *Fertility and Sterility*, 90(5), 1685–1691. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.037>
16. Rodriguez, D. (2019). *Salud reproductiva: planificación familiar, anticoncepción y esterilidad* (8va ed.). Elsevier. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44885/1/>

17. Schimer, D. (2020). Ovarian hyperstimulation syndrome after assisted reproductive technologies : trends , predictors , and. *Fertility and Sterility*, 114(3), 567–578. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.004>
18. Shmorgun, D., & Claman, P. (2017). No-268-The Diagnosis and Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 39, e479–e486. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.09.003>
19. Sood, A., & Mathur, R. (2020). *Ovarian hyperstimulation syndrome*. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2020.05.004>
20. Tang, H., Mourad, S., Zhai, S. Di, & Hart, R. J. (2016). Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2016, Issue 11). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008605.pub3>
21. Timmons, D., Montrief, T., Koyfman, A., & Long, B. (2019b). Ovarian hyperstimulation syndrome: A review for emergency clinicians. In *American Journal of Emergency Medicine* (Vol. 37, Issue 8, pp. 1577–1584). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.05.018>
22. Toftager, M., Bogstad, J., Bryndorf, T., Løssl, K., Roskaer, J., Holland, T., Praetorius, L., Zedeler, A., Nilas, L., & Pinborg, A. (2016). Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Human Reproduction*, 31(6), 1253–1264. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew051>
23. Várnagy, Á., Bódis, J., Mánfai, Z., Wilhelm, F., Busznyák, C., & Koppán, M. (2010). Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and Sterility*, 93(7), 2281–2284. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.085>
24. Whelan, J. G., & Vlahos, N. F. (2000). The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and Sterility*, 73(5), 883–896. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)00491-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00491-X)
25. Wisner, A., Levron, J., Kreizer, D., Achiron, R., Shrim, A., Schiff, E., Dor, J., & Shulman, A. (2005). Outcome of pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): A follow-up beyond the second trimester. *Human Reproduction*, 20(4), 910–914. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh713>

26. Zivi, E., Simon, A., & Laufer, N. (2010). Ovarian hyperstimulation syndrome: definition, incidence, and classification. *Seminars in Reproductive Medicine*, 28(6), 441–447. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1265669>

## ANEXOS

### Anexo 1: FORMULARIO CONSENTIMIENTO INFORMADO FIRMADO POR LA PACIENTE

#### FORMULARIO CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LA PACIENTE PARA EL ESTUDIO DE CASO

##### INTRODUCCIÓN:

El síndrome de hiperestimulación ovárica es una patología infrecuente, y es un desafío para los ginecólogos por su complejo desarrollo y sus devastadoras consecuencias. Además, debido que estos casos se presentan generalmente en centros especializados en fertilidad, los ginecólogos no están familiarizados con su diagnóstico y manejo.

##### PROPÓSITO:

El estudio de caso es un es una herramienta cuyo propósito es Describir el cuadro clínico, tratamiento, complicaciones, pronóstico y seguimiento de determinada enfermedad. Estos estudios toman mayor importancia cuando la patología es infrecuente y no se tiene establecido su manejo.

---

Es por ello que solicito su colaboración y solicito su consentimiento para ser parte de este estudio. Se recalca que su participación es voluntaria y puede elegir participar o no hacerlo. En ningún momento se divulgará información sobre su identidad, nombres, números de cedula o historia clínica, dirección, teléfonos. Se utilizará solo los siguientes datos de la historia clínica; información sociodemográfica, edad, etnia, antecedentes personales clínico-quirúrgicos, antecedentes familiares, evolución intrahospitalaria y extrahospitalaria relevante a la patología objetivo de este estudio, estudios de laboratorio y exámenes de imagen.

##### Al firmar este consentimiento usted afirma lo siguiente:

- Participar en el estudio y autorizar la recolección de datos de mi historia clínica. Se me ha indicado que este estudio es de carácter confidencial, por lo que no se divulgara mi identidad

- Se me ha proporcionado el nombre del investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona.
- He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente en autorizar el uso de mi historial clínico relacionado al caso y entiendo que tengo el derecho de retirar esta autorización en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera.

Firma del Participante 

Fecha 28/08/2020

Firma del Investigador 

Fecha 28/Agosto/2020

*Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de consentimiento Informado*

## Anexo 2: AUTORIZACIÓN DE LA CLÍNICA PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO DE CASO.



Quito, 13 de Junio de 2020

Doctor

Hugo Capelo Capelo

TUTOR DEL POSTGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (PUCE)

PRESIDENTE DE LA CLÍNICA INFES

De mis consideraciones.

Yo, Pablo Andrés Idrovo Toledo, con CI: 0104954052, estudiante de cuarto año del POSTGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, de la Pontificia universidad Católica del Ecuador, solicito de la manera más comedida se me permita acceder a la información de la historia clínica N°: 32278, de la paciente Narváz Jácome Verónica Marianela. El motivo de esta solicitud es para realizar un ESTUDIO DE CASO, sobre el síndrome de hiperestimulación ovárica grave, el cual será usado como trabajo de titulación de la carrera.

Toda la información recolectada será utilizada explícitamente para una investigación más profunda sobre el tema y la confidencialidad que se amerita del mismo.

Atentamente.,



Dr. Pablo Andrés Idrovo Toledo  
CI: 0104954052  
POSTGRADISTA DE GINECOLOGÍA  
Y OBSTETRICIA

