



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**CLINICA DE REPRODUCCION Y GENETICA AGN Y ASOCIADOS
HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL**

**PREVENCION, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO OPORTUNO
DEL SINDROME DE HIPERESTIMULACION OVARICA
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADA EN EVIDENCIA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA**

P R E S E N T A

DR. MIGUEL ANGEL MARTINEZ ENRIQUEZ

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. ALFONSO GUTIÉRREZ NAJAR**

**ASESOR DE TESIS
DRA. MARIA DEL SOCORRO BENAVIDES SALAZAR**



MEXICO D.F. AGOSTO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

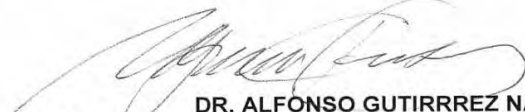


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. ALFONSO GUTIRREZ NAJAR
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN BIOLOGIA
DE LA REPRODUCCION HMANA
DIRECTOR GENERAL DE LA CLINICA DE REPRODUCCION Y GENETICA
HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL



DRA. MARIA DEL SOCORRO BENAVIDES SALAZAR
ASESOR DE TESIS EN EL AREA CLINICA Y
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA
CLÍNICA DE REPRODUCCION Y GENETICA
HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL

DEDICATORIA

Al creador del universo.

A Merpy mi esposa por ser la columna de mi universo

A mi madre Carolina que siempre está ahí para escuchar mis sueños

A mi padre Miguel por ser mi mejor amigo

A mis hermanos Erik y Carolina motivos de mi orgullo

A la Dra. Socorro Benavides por impulsarme a mejorar aunque a veces yo sea un cabeza dura

Al Dr. Alfonso Gutiérrez por que cuando creí que sabía mucho, me mostro que no sabía nada, cuando creí que trabajaba mucho, me mostro mi pereza, cuando dude de mi, el no dudo, gracias por enseñarme a luchar incansablemente.

Y a Louise Joy Brown, por haber sabido implantarse y dejar así, que este nuevo mundo comenzara a girar

Tabla de contenido

| | |
|--|----|
| Resumen | 7 |
| Abstract | 8 |
| Marco teórico | 9 |
| Metodología | 9 |
| Delimitación del tema | 10 |
| Gradación de información | 11 |
| Introducción | 12 |
| Objetivo | 12 |
| Preguntas a responder por la guía | 12 |
| Búsqueda de la literatura | 13 |
| Definición | 13 |
| Etiología | 14 |
| Figura I | 15 |
| Figura II | 16 |
| Frecuencia | 16 |
| Factores de riesgo | 17 |
| Factores de riesgo primarios | 17 |
| Edad | 17 |
| Hormona Gonadotropina Coriónica | 17 |
| Peso corporal | 17 |
| Síndrome de ovarios Poliquísticos | 17 |
| Factores de riesgo secundarios | 17 |
| Dosis elevadas de gonadotropinas exógenas durante el ciclo de estimulación.... | 17 |
| Elevación rápida de los niveles de E2 y el numero de folículos ováricos | 18 |
| FSH recombinante vs FSH urinaria | 18 |
| Agonistas de GnRH | 18 |
| Antagonista de GnRH | 18 |
| hGC para estimular la ovulación | 19 |
| Soporte de fase lútea | 19 |
| Prevención | 19 |
| Cancelación del Ciclo | 19 |
| Coasting | 19 |
| Aspiración folicular temprana | 20 |
| Criopreservación y continuación del agonista GnRH posterior a hGC | 21 |
| Criopreservación y disparo con agonista GnRH | 21 |

| | |
|--|----|
| Antagonistas GnRH para estimular maduración final ovocitaria | 22 |
| Antagonistas GnRH para disminuir niveles de estradiol | 22 |
| Soporte de fase lútea | 23 |
| Uso de albúmina | 23 |
| Uso de hidroxietil-starch | 23 |
| Uso de aspirina | 24 |
| Uso de agonista de la dopamina | 24 |
| Bloqueo de sistema ovario-renina-angiotensina | 25 |
| Tratamiento oportuno | 25 |
| Cuadro Clínico | 25 |
| Clasificación | 26 |
| Cuadro clínico de acuerdo a severidad | 26 |
| Tabla I. Clasificación del síndrome | 26 |
| Monitoreo | 28 |
| Tabla 2 Clasificación del síndrome | 29 |
| Manejo de la enfermedad en situaciones especiales..... | 29 |
| SHO y embarazo | 29 |
| SHO y trasplante renal | 30 |
| Diagnóstico diferencial | 30 |
| Tabla 3 Diagnósticos diferenciales para SHO..... | 30 |
| Consideraciones generales para el manejo ambulatorio | 30 |
| Tabla 4 recomendaciones para evaluación y monitoreo | 32 |
| Manejo ambulatorio con paracentesis | 32 |
| Consideraciones generales para el manejo hospitalario..... | 32 |
| Tabla 5 recomendaciones para evaluación y monitoreo | 33 |
| Manejo de fluidos | 33 |
| Tabla 6 manejo de fluidos en el SHO severo..... | 34 |
| Expansores del plasma | 34 |
| Diuréticos | 35 |
| Complicaciones | 35 |
| Consideraciones generales | 35 |
| Tratamiento activo de la enfermedad complicada | 36 |
| Paracentesis | 36 |
| Tromboembolismo..... | 37 |
| Dopamina..... | 38 |
| Monitoreo de PVC..... | 38 |

| | |
|--|-----------|
| Manejo quirúrgico..... | 38 |
| Resumen de Evidencias y recomendaciones | 39 |
| Bibliografía | 43 |
| Anexo I | 45 |

RESUMEN

Introducción: Actualmente en México, en materia de Salud Reproductiva, la infertilidad tiene una incidencia aproximada de un 15% de parejas que han presentado en algún momento dificultad para concebir, esto debido a cambios sociales y demográficos en nuestra sociedad.

El desarrollo tecnológico y el acceso a procedimientos de reproducción asistida se han vuelto una práctica común, sin embargo no están exentos de riesgos. El Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) aunque poco frecuente es una complicación iatrogénica de la estimulación ovárica, que ocurre durante la fase lútea o en el embarazo temprano y que en algunos casos puede tener un desenlace fatal. Se puede presentar tanto en ciclos de baja como de alta complejidad y va en aumento debido al uso de protocolos de tratamiento más agresivos, sobre todo en procedimientos de Fertilización in Vitro.

Objetivo: Proveer a los médicos encargados de la atención de la infertilidad (biólogos de la reproducción, endocrinólogos, ginecoobstetras) y de la atención de urgencias médicas (médicos familiares, generales, urgenciólogos) información para la prevención, diagnóstico y tratamiento del síndrome de hiperestimulación ovárica.

Material y métodos: Se estableció el término aceptado en el Medical Subject Heading (MESH), para el síndrome de hiperestimulación ovárica, realizando una búsqueda en la base de datos de Pubmed, la biblioteca Cochrane, y Ovid, para identificación de fuentes de información primaria y secundaria. Se ampliaron los límites para poder abarcar información sobre aspectos fundamentales para la comprensión y manejo del síndrome.

Resultados: Se identificaron las intervenciones que permiten disminuir el riesgo de desarrollar el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO), así como las intervenciones más importantes para el manejo ambulatorio y hospitalario de las pacientes con SHO leve a moderado, y aquellas que deben seguirse en las pacientes con las manifestaciones más severas de esta complicación.

Conclusiones: Si bien la prevalencia del síndrome es baja, es primordial que los médicos encargados de la atención directa (en una clínica de reproducción) o indirecta (en un servicio de urgencias), se encuentren familiarizados con los factores de riesgo, las estrategias de prevención, la clasificación y opciones de tratamiento existentes; las complicaciones potenciales son graves, por lo que deben enfocarse en acciones específicas para la prevención, así como fomentar intervenciones oportunas que limiten el daño.

ABSTRACT

Introduction: Currently in Mexico, infertility as a matter of reproductive health, has an incidence of approximately 15 % of couples who have presented some difficulty in conceiving time being due to social and demographic changes in our society.

Technological development and access to assisted reproductive procedures have become a common practice, though not without risk. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) although infrequent is an iatrogenic complication of ovarian stimulation, occurring during the luteal phase or in early pregnancy and in some cases can be fatal. It can occur in cycles of low and high complexity is increasing due to the use of more aggressive treatment protocols, especially in vitro fertilization procedures.

Objective: To make available to medical care providers of infertility (reproductive biologists, endocrinologists, OB / GYNs) and emergency medical care (physicians, family physicians, and emergency physicians) information for the prevention, diagnosis and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome.

Material and methods: We established the accepted term in the Medical Subject Heading (MESH) for ovarian hyperstimulation syndrome, by searching the PubMed database, Cochrane Library and Ovid, to identify sources of primary information and secondary education. Limits were expanded to include information on key aspects for the understanding and management of the syndrome.

Results: We identified interventions that can reduce the risk of developing Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS), as well as the most important interventions for outpatient and hospital management of patients with mild to moderate OHSS, and those to be followed in patients with more severe manifestations of this complication.

Conclusions: Although the syndrome's prevalence is low, it is essential that physicians responsible for direct care (in a fertility clinic) or indirectly (in an emergency room), be familiar with risk factors, prevention strategies, classification and treatment options available, the potential complications are serious, so you should focus specific actions for prevention and to encourage timely interventions to limit the damage.

MARCO TEORICO

En México, los esfuerzos por llevar a los profesionales de la salud la mejor información se han traducido a la creación de normas oficiales, boletines y protocolos clínicos; tratando de unificar y mejorar la práctica diaria de la medicina. Este esfuerzo, presente también a nivel internacional, se ha reflejado en el surgimiento de asociaciones de medicina basada en evidencia (MBE) y de organizaciones desarrolladoras de documentos basados en la mejor evidencia posible (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, National Institute for Health and Clinical Excellence, Fisterra, etc.) considerando como uno de los parámetros más confiables de información médica las guías de práctica clínica; denominación que se ha extendido a diferentes productos, pero según el Institute of Medicine de los Estados Unidos de América, la Guía de Práctica Clínica (GPC) es un conjunto de —Recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a los profesionales y a los pacientes en la toma de decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, seleccionando las opciones diagnósticas y/o terapéuticas más adecuadas en el abordaje de un problema de salud o una condición clínica específica—. Actualmente, este concepto es el que se reconoce como adecuado en el Sistema Nacional de Salud, quien en su estrategia nacional lo ha manifestado en la integración del comité nacional de guías de práctica clínica, conformado por todas las instituciones del Sector Salud ⁽¹⁾ quienes en un esfuerzo conjunto se encargan de la elaboración de estos documentos, con una metodología sistemática, que permite unificar los estándares de calidad de estos.

En el momento actual, la literatura disponible en todas las fuentes (libros, revistas, internet, etc.) puede contestar muchas de las preguntas que se hace el médico en su práctica diaria, sin embargo, si se aplicara el concepto de análisis de la evidencia encontraríamos que las conclusiones de algunos de los autores no están debidamente sustentadas, o la evidencia que presentan no siempre es la adecuada para la decisión clínica.

El médico en su ejercicio diario deberá emplear su experiencia clínica y la mejor evidencia disponible; si las separamos, ninguna es suficiente. Sin la experiencia clínica, la práctica es tiranizada por la evidencia (la cual es falible, pues hasta la mejor evidencia puede ser inaplicable o inapropiada) y la mejor experiencia, si no cuenta con la mejor evidencia disponible, se vuelve obsoleta, en perjuicio del paciente.

Al crear una guía de práctica clínica, contribuimos a establecer, actualizar y mantener los estándares de atención médica en nuestro Sistema de Salud y contribuimos a mejorar la calidad y seguridad de la atención.

Metodología

Para la elaboración de este documento se utilizó como referencia la metodología establecida por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) basadas en evidencia, la cual se resume en los siguientes pasos:

1. Selección del tema
2. Elaboración de preguntas (delimitación del tema)
3. Búsqueda sistemática de la literatura
4. Gradación de información
5. Redacción de la GPC

Delimitación del tema

Partiendo del tema de la guía a desarrollar, se debe delimitar su alcance, de manera que el trabajo a realizar sea visualizado con un enfoque lo más preciso posible, y son los propios expertos clínicos quienes definirán con exactitud los elementos que incluirá la GPC (y los que no incluirá). Para esto se analizan los aspectos relativos a los procesos de atención y la historia natural de la enfermedad en una población blanco, reconociendo cuales acciones de, prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y limitación de la incapacidad deberán atenderse, de acuerdo al nivel de atención en el que la GPC deberá aplicarse. Este enfoque debe ser claro y deberá verse reflejado en el título final de la GPC. Una vez delimitado el alcance se podrán elaborar las preguntas clínicas, que forman una parte medular de la elaboración de la guía. Desde cualquier ámbito de la atención a la salud pueden surgir lagunas de conocimiento, o espacios con respuestas confusas o donde la información ha cambiado. Para llenar estos vacíos de información, es necesario formular correctamente preguntas que nos faciliten la búsqueda para encontrar la respuesta más adecuada. Para los clínicos dichas preguntas surgen en diferentes situaciones y es necesario ubicarse en el contexto en que ellos se desenvuelven, para construir las preguntas adecuadas, que darán origen a la GPC que responderá a esas interrogantes. Las preguntas tienden a hacerse específicas, pues al comparar nuestra información podemos encontrar diferencias en sus resultados; es entonces cuando haremos preguntas específicas, las cuales tiene una formulación que puede resumirse por el acrónimo **PICO** ⁽²⁾ por sus siglas en ingles (Patient, Intervention, Comparison y Outcome) donde:

- P** = características del **P**aciente
- I** = la **I**ntervención que queremos analizar (o exposición)
- C** = la **C**omparación con otra intervención o exposición (si procede).
- O** = (**O**utcome) los resultados clínicos esperados

Estas preguntas PICO pueden surgir de diferentes aspectos clínicos como son los hallazgos clínicos, diagnóstico, pronóstico, tratamiento, prevención y educación para la salud.

La definición de preguntas nos permite establecer las palabras clave con las que se realizará el protocolo específico de búsqueda de la literatura, siendo la principal característica de este que pueda ser reproducible y de preferencia realizada por un experto y avalada por un par, ambos especializados en el área de la información, pues dicho protocolo debe realizarse de manera exhaustiva para que permita recuperar en los resultados de la búsqueda la mayor cantidad de documentos pertinentes al tema de la guía.

Gradación de Información

Las guías emiten recomendaciones ya que informan y sugieren como actuar en una situación clínica determinada. Estas “Recomendaciones” se basan en la información obtenida, la cantidad, calidad y consistencia de la evidencia, la validación del estudio, y la aplicación directa hacia la población de la guía. Y posteriormente la evidencia disponible acerca de los efectos posibles de una recomendación (beneficio/daño), el impacto clínico y la posibilidad de ser implementada. La evidencia promueve la toma de decisiones contando con la mejor información disponible al presentar de manera resumida lo que se conoce (o no se conoce) acerca del tratamiento y prevención de una enfermedad y que es el resultado de estudios de investigación (ensayos controlados aleatorizados, reportes de casos, revisiones sistemáticas, etc.) y que ha pasado por un proceso de evaluación en su sustento metodológico conocido como “gradación de la evidencia”. Es raro que la evidencia muestre de manera clara o sin ambigüedades el curso de acción a tomarse en cada pregunta respondida. Cuando utilizamos una guía debemos identificar claramente la evidencia (los estudios) en que están basadas las recomendaciones y la aplicabilidad de la recomendación a nuestra población.

En la mayoría de los casos, las guías proveen una escala de evidencia y grado de recomendación, que nos muestra la calidad de la información en que está basada la evidencia, y la “fuerza” que tiene la recomendación en base a la evidencia que la sustenta.

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información encontrada según criterios relacionados con las características cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC.⁽³⁾

Existen diferentes formas de gradar la evidencia en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia,⁽⁴⁾ a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria.⁽⁵⁾ Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

Para la gradación de la evidencia se utilizó la escala del Center for Evidence Based Medicine ⁽⁶⁾ (CEBM) de la Universidad de Oxford por la individualización de sus escalas para cada tipo de estudio, una descripción completa de la escala puede identificarse en el anexo 1.

Al elaborar las recomendaciones se debe considerar que:

- Deben aportar consejos prácticos y no ser ambiguas sobre el tema a tratar.
- La redacción debe de ser clara, reproducible por sus usuarios y ofrecer un beneficio.
- Deben responder a la pregunta que origino la búsqueda de evidencia.
- Deben de tener relevancia, pues no todas las evidencias encontradas independientemente de la calidad que tengan serán aplicables a nuestros

pacientes.

Por último, al revisar nuestras recomendaciones debemos:

- Comprobar que la población a la que se dirigió originalmente, comparte características con la nuestra (edad, sexo, prevalencia de la enfermedad, factores de riesgo, etc.) pues si difieren mucho pueden no ser útiles.
- Se pueden llevar a cabo, valorando que su implementación no va a suponer una disminución de la calidad en otras actividades, también necesarias para el cuidado del paciente.
- Evaluar el grado de aplicación por el usuario pues si el clínico considera inútil la recomendación no utilizará la guía.

INTRODUCCION

Actualmente en la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida⁽⁷⁾ reporta 27 centros afiliados en nuestro país, así como un número de 4848 ciclos de alta complejidad realizados en el periodo de 2007 a 2008. Dado que la incidencia mínima reportada del SHO en la literatura es de 2 a 8% para formas severas se esperaría que al menos se presentasen aproximadamente 100 casos al año en nuestro país.

Dada la importancia que reviste esta complicación es necesaria la creación de una Guía de Práctica Clínica que esté al alcance de todos aquellos que puedan participar en el diagnóstico y tratamiento de la infertilidad, y potencialmente realizar la detección y atención del SHO.

Los médicos que participan en la atención ginecológica o que prescriben medicamentos para tratar la infertilidad, tienen que saber: prevenir, diagnosticar y tratar el SHO; por ser una patología, que aunque de incidencia y mortalidad baja, puede potencialmente ameritar la aplicación de medidas preventivas, hospitalización, intervenciones médicas (paracentesis o toracocentesis), y en caso graves uso de terapia intensiva.

OBJETIVO

Analizar la información médica actual sobre la prevención, diagnóstico y manejo del síndrome de hiperestimulación ovárica y proporcionar las recomendaciones que nos permitan prevenir el desarrollo de esta condición.

Preguntas a responder por la Guía

- 1.- ¿Cuál es la incidencia del SHO?
- 2.- ¿Cuáles son las acciones específicas para la prevención del SHO?
- 3.- ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a SHO?
- 4.- ¿Cómo se realiza la detección oportuna del SHO?
- 5.- ¿Cuáles son los signos y síntomas más comunes del SHO?

- 6.-¿Cómo se clasifica el SHO?
- 7.-¿Cuáles son los signos y síntomas que orientan para el manejo ambulatorio del SHO?
- 9.-¿Cuáles son los signos y síntomas que orientan para el manejo hospitalario del SHO?
- 8.-¿Cuáles la utilidad de las estrategias de prevención en el SHO?
- 9.-¿ Cuáles son las acciones que se llevan a cabo para evitar las complicaciones en el SHO ?

Búsqueda de la literatura

Se realizó una búsqueda en bases de datos Pubmed de 2000 a 2010, incluyendo el término clasificado como Medical Subject Heading (MESH) —"ovarian hyperstimulation syndrome" con los siguientes términos:

"Ovarian Hyperstimulation Syndrome/classification"[Mesh] OR "Ovarian Hyperstimulation Syndrome/complications"[Mesh] OR "Ovarian Hyperstimulation Syndrome/diagnosis"[Mesh] OR "Ovarian Hyperstimulation Syndrome/drug therapy"[Mesh] OR "Ovarian Hyperstimulation Syndrome/epidemiology"[Mesh] OR "Ovarian Hyperstimulation Syndrome/genetics"[Mesh] OR "Ovarian Hyperstimulation Syndrome/pathology"[Mesh] OR "Ovarian Hyperstimulation Syndrome/physiopathology"[Mesh] OR "Ovarian Hyperstimulation Syndrome/prevention and control"[Mesh] OR "Ovarian Hyperstimulation Syndrome/therapy"[Mesh]

Con los siguientes límites: Humans, Female, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, English, Publication Date from 2000/01/01 to 2010/05/01

Posteriormente para ampliar la información disponible se realizó una búsqueda con modificación de límites pues en primera instancia se realizó a 10 años pero con la finalidad de presentar estudios relevantes para la comprensión del síndrome se abrió el periodo de tiempo a 20 años. Se realizaron búsquedas en sitios web de Human Reproduction, Human Reproduction Update, Fertility and Sterility y Reproductive Biomedicine Online, lo que permitió incluir información relevante publicada acerca del tema.

DEFINICIÓN

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), es una complicación ocasionada por una respuesta exagerada del ovario en su mayoría a medicamentos usados para la inducción de ovulación y en otros casos a la liberación excesiva de sustancias con capacidad de estimularlo (liberación suprafisiológica de gonadotropina coriónica humana (hCG por sus siglas en inglés human chorionic gonadotropin), y que se caracteriza por la presencia de múltiples folículos, aumento del volumen ovárico y liberación del mismo de sustancias vasoactivas que aumentan la permeabilidad vascular, ocasionando extravasación de líquido, que puede complicarse con ascitis, hidrotórax, e hiperviscosidad sanguínea; dando lugar a complicaciones graves como

síndrome de dificultad respiratoria, insuficiencia renal aguda, trombosis y muerte.

Se asocia en su mayoría a la aplicación de medicamentos para estimular la ovulación (gonadotropinas exógenas, citrato de clomifeno y hormona liberadora de gonadotropina {GnRH por sus siglas en inglés gonadotropin releasing hormone}); en la actualidad son más comunes las complicaciones por el uso de hormona folículoestimulante urinaria (FSHu por sus siglas en inglés follicle stimulating hormone) y FSH recombinante (FSHr), aunque el SHO, se presenta raramente por la liberación aumentada de FSH por la pituitaria (adenomas secretores de FSH) y en embarazos espontáneos, por mutaciones en el gen de FSH ⁽⁸⁾, y asociados a aumento de la hCG como en el embarazo molar ^(9,10) e incluso en embarazos ectópicos.

El SHO, es un padecimiento auto limitado que resuelve espontáneamente al eliminarse la fuente de estimulación ovárica. Tiene un espectro amplio de manifestaciones, que establecen una clasificación de acuerdo a los datos clínicos y la necesidad de la intervención médica.

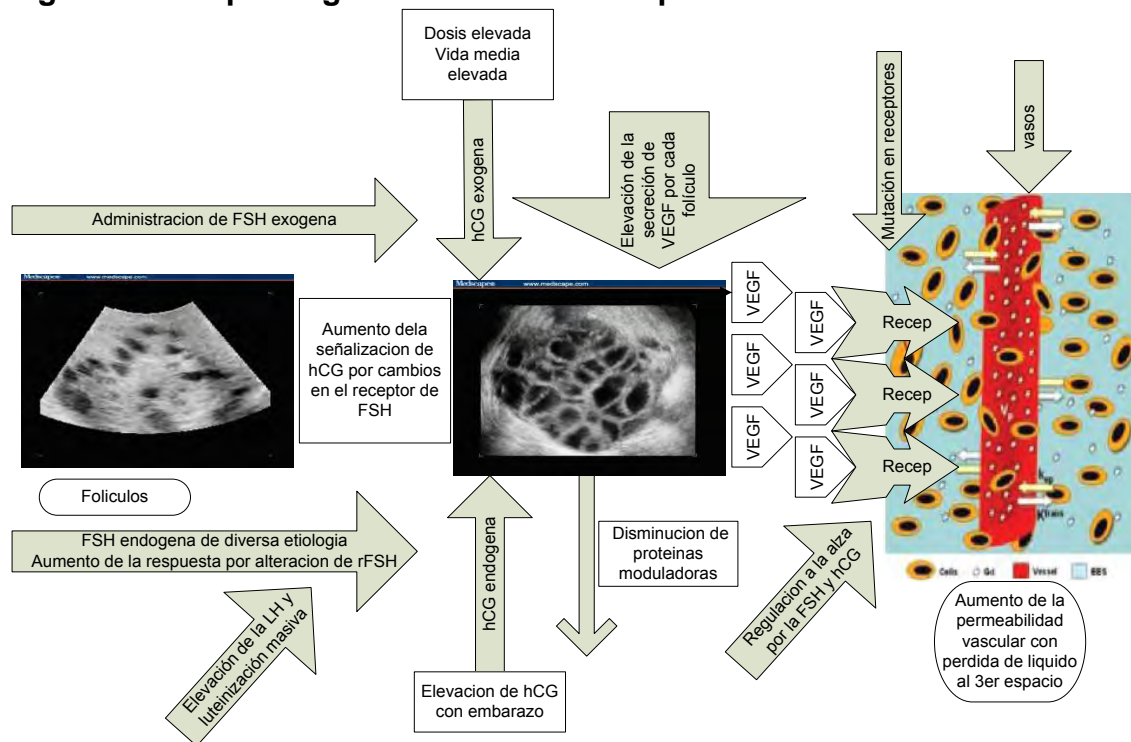
En cuanto a su tratamiento algunas acciones solo pueden extrapolarse de la experiencia para tratar situaciones clínicas similares en otros pacientes, tales como aquellos con síndrome compartimental, ascitis o en riesgo de trombosis ⁽¹¹⁾.

ETIOLOGIA

La ovulación de un solo ovocito en un ciclo natural es un evento modulado por la secreción de varias glucoproteínas que actúan sobre el ovario para estimular cambios morfológicos funcionales que permiten la esteroidogénesis. La hormona folículoestimulante (FSH) es secretada por la glándula pituitaria anterior en respuesta al estímulo pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) desde el hipotálamo. La FSH circulante estimula el crecimiento folicular en el ovario por medio de receptores de FSH (rFSH) localizados en la membrana de las células de la granulosa. La FSH induce la proliferación de las células de la granulosa y la síntesis de la enzima aromatasa convertidora de andrógenos a estrógenos y representa un papel crucial en el reclutamiento folicular y la selección del folículo dominante. Inicialmente un folículo antral sobresale y aumenta por medio de un mecanismo de retroalimentación autocrino la cantidad de receptores para la FSH, hormona luteinizante (LH por sus siglas en inglés luteinizing hormone) y a la gonadotropina coriónica humana (hCG) lo que aumenta su sensibilidad a estas hormonas. Mientras el folículo crece comienza a secretar estradiol; en un ciclo natural, los folículos restantes incapaces de responder a las dosis bajas de FSH sufren atresia. El folículo restante se convierte en un folículo maduro, el cual ovulara en respuesta al aumento de la LH (pico de LH), la cual también es secretada por la glándula pituitaria anterior. Previo a la ovulación esta actúa sobre los receptores de LH (rLH) localizados en las células de la teca para estimular la maduración ovocitaria. Después de la ovulación, estimula la formación del cuerpo lúteo. Esta hormona luteogénica actúa a través de un mecanismo dependiente del VEGF (vascular endothelial growing factor por sus siglas en inglés) que regula las integrinas alfa 5 beta 1 y alfa 5 beta 3, que promueven la migración y supervivencia de las células de la granulosa

luteinizadas. (12)

Figura 1. Fisiopatología de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica.



Modificado de Humaidan y cols (13)

En la expresión iatrogénica de SHO el reclutamiento y crecimiento folicular ocurre durante la estimulación con FSH exógena, y en la forma espontánea de SHO ocurre por la estimulación del rFSH por la hCG producida por el embarazo. Ambas formas conllevan a la luteinización masiva de los ovarios hiperestimulados, lo que produce la liberación de mediadores vasoactivos cuya función fisiológica normal es la de intervenir en el crecimiento y función del cuerpo lúteo y la angiogénesis ovárica y a nivel uterino en el aumento de la permeabilidad vascular durante la respuesta de la decidua a la adhesión embrionaria. El aumento de la expresión de este factor por los ovarios hiperestimulados o más tardíamente por el aumento de la hCG inducida por el embarazo desencadena la cascada que da origen al síndrome^(14, 15).

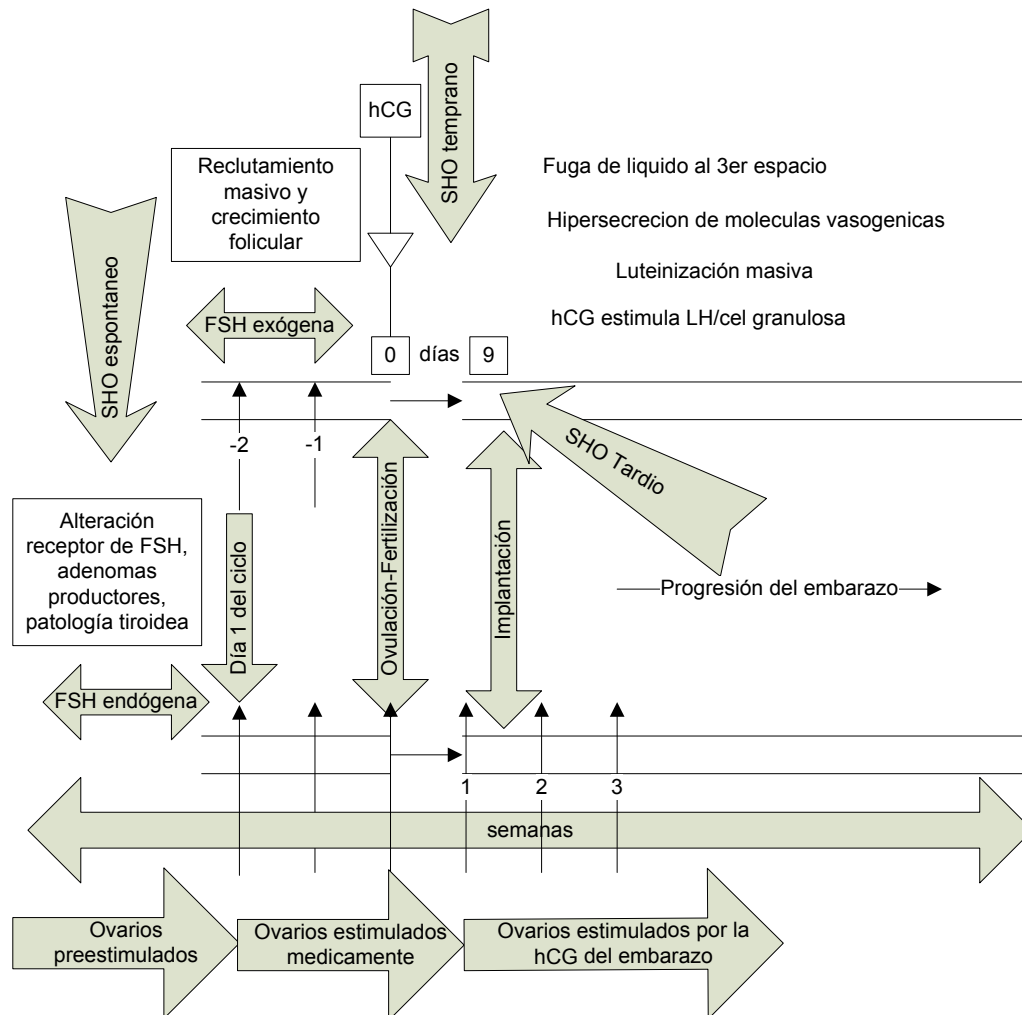
La característica principal del SHO, es el incremento en la permeabilidad capilar asociado a el VEGF y que ocasiona un flujo del espacio intravascular hacia el tercer espacio, implicando, aumento en la secreción o exudado de fluido con alta concertación de proteínas por los ovarios o el peritoneo, aumento de los niveles foliculares de renina y prorenina y cambios en la permeabilidad vascular mediados por angiotensina. ⁽¹⁶⁾

Otros estudios indican que la hCG incrementa las concentraciones en suero del VEGF. Los elevación en los niveles de VEGF se asocian a la severidad del SHO y la estimulación del receptor del VEGF ocasiona efectos similares a los del SHO que pueden ser revertidos con un antisuero específico. ⁽¹⁷⁾

Muchos otros factores pueden estar involucrados actuando directamente sobre el VEGF que incluyen la angiotensina II, factor de crecimiento asociado a insulina 1 (IGF-1), factor de crecimiento epidérmico (epidermic growth factor o

EGF), factores transformadores de crecimiento (transforming growth factors o TGF) alfa y beta, factor básico de crecimiento de los fibroblastos (basic fibroblast growth factor o BFGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas, e interleucina 6 (IL-6). (18)

Figura 2. Síndrome de Hiperestimulación Ovárica sus variantes cronológicas.



Cronología del Síndrome: Mientras que la variación iatrogénica temprana se inicia con la administración de hCG, para una luteinización masiva de folículos, el tardío inicia al presentarse el embarazo con la estimulación constante de los folículos luteinizados, la variedad espontánea inicia posiblemente desde ciclos previos y posterior a la implantación con el aumento de hCG del embarazo agrava sus síntomas. Modificado de: Delbaere A, et al. (17)

Existen otras causas de SHO, entre ellas los adenomas gonadotropos, que pueden producir un estado de hiperestimulación ovárica, (18) y deberán considerarse ante la presentación del SHO en un embarazo espontaneo o prevenirse en aquellas mujeres con historia conocida de ésta patología, pues la sintomatología suele agravarse y producir las complicaciones asociadas al síndrome. (19)

Frecuencia

La incidencia de SHO varía según la etiología o el tratamiento o grupo de pacientes y la escala de clasificación usada durante el estudio. La mayoría se presentan posterior a un tratamiento médico de infertilidad, reportándose una incidencia elevada para las formas leves de hasta un 13.5 % con el uso de citrato de clomifeno. Con el advenimiento de la fertilización in vitro (FIV) y el uso de gonadotropinas, la incidencia de SHO ha variado de 3+/-6% para las formas moderada y de 0.1+/-2% para las severas. Mientras que la forma leve varía de un 20+/-33% con manifestaciones que no son clínicamente significativas, debiéndose considerar que antes el uso de hCG como soporte de fase lútea era más común. (20)

FACTORES DE RIESGO

Factores de riesgo primarios

Los siguientes factores aumentan el riesgo de manera independiente para desarrollar SHO:

Edad. Una posible explicación es la respuesta de los ovarios jóvenes a la estimulación con gonadotropinas así como la existencia de una mayor densidad de receptores o un número mayor de folículos capaces de responder a estas. (21)

Hormona gonadotropina coriónica. La elevación sostenida de hCG ante la presencia del embarazo, se relaciona con el SHO tardío o con un aumento en la severidad y duración de los síntomas de SHO temprano.

Peso corporal. Anteriormente se asoció el Índice de Masa Corporal (IMC) bajo con la aparición del síndrome, pero en estudios posteriores con casos y controles, Delvigne et al, con 85 pacientes con SHO vs 88 controles no encontraron correlación entre IMC o el peso, por lo que no se considera un marcador de riesgo de esta condición. (21)

Síndrome de Ovarios Poliquístico (SOP). Este síndrome aparece como el mayor factor predisponente para el desarrollo de SHO. La explicación se asocia a que las pacientes con SOP producen hasta tres veces más folículos y ovocitos que las mujeres normovulatorias en los ciclos de reproducción asistida cuando se usan protocolos de estimulación similares. Se ha reportado un aumento en la expresión del RNAm del factor de crecimiento endotelial en las células hipertecales del estroma de mujeres con SOP. (21)

Factores de riesgo secundarios

Uso de dosis elevada de gonadotropinas exógenas durante el ciclo de estimulación.

Utilizar un protocolo de dosis bajas en pauta ascendente permitiría prevenir el SHO al estimular ovulaciones unifoliculares, sin embargo se corre el riesgo de que al intentar aumentar la dosis de gonadotropinas no se alcance la respuesta ovárica deseada, sobre todo en pacientes bajas respondedoras, los ciclos en pauta descendente se asocian también a disminución en el riesgo de SHO, sin

embargo el mayor limitante para estos regímenes es no poder alcanzar la pauta multifolicular deseada para un ciclo de FIV.⁽²²⁾

La elevación rápida de lo niveles de E2 y el numero de folículos ováricos obtenidos por ciclo.

Papanikolau y cols, realizaron un estudio prospectivo de cohortes en ciclos de IVF con el uso de antagonista GnRh con 1801 pacientes que realizaron 2525 ciclos y observó que hubo una incidencia de 53 pacientes que se hospitalizaron por SHO (2.1%, IC 95%:1.6-2.8); presentándose SHO temprano en 31 pacientes (1.2%,95% IC: 0.9-1.8). Mientras que la forma tardía se presento en 22 casos (0.9%; 95% IC: 0.5-1.3). El embarazo estuvo presente en todos los casos de SHO tardío, y solo en 40% de la variedad temprana. El SHO tardío tuvo más posibilidades de ser severo (72.7% vs 42%), y estuvo relacionado con embarazo múltiple (40%). Al comparar los valores de estradiol vs el conteo de folículos se encontró que, al utilizar el numero de folículos (con diámetro mayor a 11 mm) como predictor para el desarrollo de SHO, se observó que un numero >13 folículos tuvo una sensibilidad de 85.5% y una especificidad del 69% y fue significativamente superior que el estradiol (con valor asignado de 2560 ng/L) que tuvo una sensibilidad del 53% y una especificidad del 77% para identificar a pacientes en riesgo de SHO. Cuando se uso la combinación de un numero de >18 folículos y/o un E2 >5000 ng/L se obtuvo una sensibilidad del 83% y una especificidad del 84% para predecir la forma severa de SHO. ⁽²³⁾

Uso de FSH recombinante vs FSH urinaria en ciclos de inducción.

Se identificaron cuatro ensayos clínicos aleatorios que comparaban FSHr *versus* FSHu. No se demostraron diferencias estadísticamente significativas para los resultados relevantes. La razón de nomios para la tasa de ovulación fue 1.19 (IC 95% 0.78,1.80), para la tasa de embarazo 0.95 (IC 95% 0.64,1.41), para la tasa de aborto 1.26 (IC 95% 0.59,2.70), para la tasa de embarazo múltiple 0.44 (IC 95% 0.16,1.21) y para el SHO 1.55 (IC 95% 0.50,4.84). ⁽²⁴⁾

Uso de agonistas de GnRH.

El uso de supresión pituitaria con agonistas de GnRH (aGnRH), confiere un riesgo para SHO en el paciente, sin importar si se usa en protocolos cortos o largos, con un aumento en el número de ovocitos obtenidos, el nivel de Estradiol alcanzado y por consiguiente aumento en el volumen del cuerpo lúteo. Nugent y cols en una revisión sistemática encontraron una reducción en la incidencia de SHO con uso de FSH comparada con hMG en ciclos de estimulación sin el uso concomitante de un agonista de GnRH (OR 0.20; IC del 95% 0.08-0.46) y una tasa más alta de sobrestimulación cuando se agrega un aGnRH a la gonadotropina (OR 3.15; IC del 95% 1.48-6.70). ⁽²⁵⁾

Uso de antagonistas de GnRH.

Se han reportado una disminución del síndrome cuando se usan antagonistas de la GnRH al compararse con ciclos con ciclos de agonistas de GnRH. Una revisión sistemática de cinco estudios aleatorizados no mostro una diferencia significativa en la reducción del índice de SHO severo (riesgo relativo: 0.51;

95% CI 0.22±1.18) cuando se usan antagonistas en comparación con el protocolo largo de agonistas de GnRH. (26)

Uso de hCG para estimular ovulación.

Wang y colaboradores en un estudio con 101 mujeres (58 con SHO y 43 controles) encontraron un aumento de la producción de VEGF posterior a la administración de hCG en las pacientes que desarrollaron SHO en las células de la granulosa. (27)

Soporte de fase lútea.

El riesgo de SHO aumenta con la administración de hCG en fase lútea, ya sea en su aplicación para estimular la maduración ovocitaria final o cuando se usa como soporte de fase lútea, práctica que ha caído en desuso. (28)

PREVENCIÓN

Las claves para la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica son: La experiencia con la terapia de inducción de ovulación y el conocimiento de la fisiopatología, factores de riesgo y los datos clínicos presentes para el SHO.

Los regímenes de inducción de ovulación deben de ser individualizados y monitorizarlos con cuidado, utilizando las dosis mínimas necesarias para alcanzar el objetivo terapéutico, (práctica de estimulación leve). Hay que tener precaución cuando se encuentran presentes algunos de estos indicadores:

Aumento rápido en los niveles de estradiol con una concentración de estradiol mayor a 2500 pg/mL o la aparición de un gran número de folículos intermedios (10 y 14 mm). (28)

Acciones para la prevención

Cancelación del ciclo.

La cancelación del ciclo y la suspensión de la administración de hCG es el único método que evita por completo el desarrollo del SHO durante un ciclo de inducción de ovulación o de FIV. El resto de los procedimientos tienen éxito en disminuir el riesgo o la severidad del SHO, pero nunca el de prevenirlo completamente, dadas las complicaciones que produce el tratamiento para las pacientes, la mejor prevención consistirá en la identificación temprana de aquellas pacientes en riesgo. Cuando a pesar de tomarse precauciones previo al inicio del ciclo surgen síntomas de SHO después de la administración de hCG, la cancelación del ciclo con una estimulación menos agresiva en un ciclo subsecuente debe ser considerada seriamente. (21)

Recomendaciones

Se recomienda la cancelación del ciclo en procedimientos de inducción de ovulación para coito programado o inseminación intrauterina, si se identifican factores de riesgo para presentar SHO. (Nivel de evidencia 4, Grado de Recomendación C)

En caso de un ciclo de FIV cuando a pesar de tomarse precauciones surgen síntomas de SHO después de la administración de hCG, la cancelación del ciclo; y debe ser considerada seriamente una estimulación menos agresiva en un ciclo subsecuente. (Nivel de evidencia 4, Grado de Recomendación C)

Coasting.

Consiste en suspender la aplicación de gonadotropinas y retrasar la administración de hCG hasta que los niveles de estradiol alcanzan una meseta o disminuyen, reduciendo significativamente el riesgo de SHO, estrategia que nos permite continuar con el ciclo y transferir embriones en fresco. La evidencia disponible sugiere que el coasting no afecta de manera adversa la evolución del ciclo a menos que sea muy prolongada (>3 días). Sin embargo la calidad y diferencia entre los estudios no ha permitido realizar metaanálisis cuando se hizo una revisión sistemática, encontrando solo un estudio de Egbase y col con adecuada calidad metodológica, y que no encontró diferencia entre coasting vs aspiración folicular unilateral, se necesitan estudios que comparen esta intervención versus la no intervención para evaluar la impacto en la prevención del SHO. (29,30)

Recomendaciones

La realización de coasting durante un ciclo de estimulación ovárica, disminuye pero no elimina el riesgo de presentar SHO, pero de ser efectiva, esta estrategia permite continuar el ciclo y realizar la transferencia de embriones en fresco, por lo que debe evaluarse la respuesta de la paciente a la intervención para decidir si se continua con el tratamiento. (Nivel de evidencia 1b, Recomendación A)

Aspiración folicular temprana.

Se ha propuesto como método preventivo, la aspiración folicular en pacientes de alto riesgo como las portadoras de SOP, cuando al inicio del ciclo se encuentran presentes un elevado número de folículos antrales. Wen-Jie Zhu y col, realizaron la aspiración de folículos en la fase de selección folicular del ciclo en 13 pacientes con antecedente de PCO y haber desarrollado SHO previamente se usaron 13 pacientes como control, logrando la prevención de esta complicación con esta estrategia. (31)

Oluseye y col en un estudio de 15 ciclos FIV/ICSI en 14 pacientes con SOP y presencia de >20 folículos en día 4-7 de la estimulación con gonadotropinas, realizaron una aspiración de 10 de estos folículos (= o < a 10 mm) y se

utilizaron 5000 us de hCG el día de la captura previniendo el desarrollo de SHO moderada a severa.

Otros investigadores han propuesto la aspiración unilateral de folículos previo al disparo con hCG, Egbase y col, en un estudio aleatorizado comparando la aspiración folicular 10+/- 12 hrs previos a las administración de hCG con la realización de coasting en pacientes de alto riesgo, encontraron que ninguno de los métodos previno por completo la aparición de SHO con una incidencia de 26.6% en el grupo de aspiración y de 20% en el de coasting. (29)

Recomendaciones

En el caso de la aspiración folicular, los datos son contradictorios para esta intervención y dada la naturaleza invasiva y la limitada cantidad de casos para establecer la eficiencia de este método no se recomienda su uso sobre la realización del coasting. (Nivel de Evidencia 1b, Grado de Recomendación A)

Criopreservación y continuación del agonista de GnRH posterior a la aplicación de hCG.

Aunque la criopreservación de embriones por si sola no ha demostrado ser una intervención que impida por completo el desarrollo del SHO, pues solo previene el de desarrollo tardío y no el temprano. Endo y cols, en un estudio designado para determinar la eficacia de la administración continua del agonista de GnRH por una semana posterior a la aplicación de 5000 unidades de hCG en 70 pacientes con riesgo de SHO con un grupo control de 68 pacientes con criopreservación electiva, encontraron un 10% de los pacientes del grupo control desarrollaron SHO severo mientras que el grupo de la intervención esta complicación no se presento ($p < 0.001$), sin afectarse los porcentajes de fertilización o embarazo por el uso de esta intervención. El SHO moderado estuvo presente en ambos grupos siendo presente en 25 pacientes del grupo control y 10 pacientes del grupo en tratamiento. (33)

Recomendaciones

La criopreservación de embriones por sí sola no ha demostrado ser una intervención que impida por completo el desarrollo del SHO temprano, pero puede prevenir el desarrollo de SHO severo o SHO tardío por lo que debe de considerarse su uso en pacientes de alto riesgo. (Nivel de Evidencia 1b, Grado de Recomendación A)

Criopreservación y disparo con agonista de GnRH.

En un estudio prospectivo observacional que incluyo a 20 pacientes con riesgo de desarrollo de SHO (> 20 folículos > 10 mm, > 4000 pg/ml de estradiol o historia previa de cancelación por SHO severa en un ciclo previo), se realizo un protocolo de estimulación ovárica con antagonista de GnRH y a continuación se aplico un bolo de agonista de GnRH (triptorelina 0.2 mg SC) para disparar la

maduración final ovocitaria, sin presentarse ningún caso de SHO moderada o severa, se realizó vitrificación de ovocitos en 2PN para posteriormente realizar la transferencia embrionaria en 19 pacientes con 24 transferencias y un porcentaje acumulado de embarazo del 36.8% (IC 95%, 19.1-59%). (34)

Recomendaciones

Cuando se decide la criopreservación embrionaria en pacientes con alto riesgo de desarrollar SHO severo, es una opción, si el ciclo se ha realizado con antagonista de GnRH, estimular la maduración final con un agonista de GnRH para prevenir la aparición del síndrome. (Nivel de evidencia 4, Grado de Recomendación C)

Uso de Agonistas de GnRH para estimular la maduración final ovocitaria

Se ha propuesto utilizar de manera alternativa los agonistas de GnRH (leuprolide 0.5-1.0 mg SC) en lugar de la hCG para estimular un pico endógeno de LH que promueva la maduración final e induzca la ovulación puede ayudar a reducir el riesgo de OHSS. Esto es secundario a la corta vida media del pico endógeno de LH y la supresión pituitaria subsecuente llevando a una luteolisis temprana y una fase esteroidea reducida. Se ha reportado una reducción en la implantación cuando se realiza esta intervención, aunque esto podría deberse a una suplementación inadecuada de la fase lútea con estradiol y progesterona. Este manejo puede ser útil solo en ciclos que no involucren previamente una regulación a la baja con tratamiento de agonista GnRH o aquellos realizados con antagonistas de GnRH (ganirelix, cetrorelix). Engman y cols encontraron al aplicar esta estrategia que ninguno de los pacientes de su grupo de estudio desarrollaron SHO, mientras que este se presentó en 31% (10/32) de los pacientes del grupo control, además no tuvieron diferencias en la implantación (22/61 [36.6%] contra 20/64 [31%]), con embarazo clínico en (17/30 [56.7%] vs. 15/29 [51.7%]), y un porcentaje de continuación de embarazo en (16/30 [53.3%] vs. 14/29 [48.3%]), entre los grupos de estudio y control, teniendo estos resultados significancia estadística. (35)

Recomendaciones

Cuando se realiza un ciclo con antagonista de GnRH en pacientes con alto riesgo de desarrollar SHO severo, es una opción, estimular la maduración final con un agonista de GnRH para prevenir la aparición del síndrome. (Nivel de evidencia 1b, Grado de Recomendación A)

Uso de antagonistas de GnRH para disminuir los niveles de estradiol

En un estudio donde se compararon 13 pacientes en supresión ovárica con acetato de leuprolide protocolo de fase lútea larga y 74 en protocolo de microflare, que durante la administración de gonadotropinas presentaron una hiperrespuesta ovárica, que amerito se aplicaran medidas para prevenir el desarrollo SHO, utilizando como estrategia un coasting y aplicando el antagonista de GnRH acetato de ganirelix (250 µg/día) con discontinuación del leuprolide, hasta observar disminución en los niveles de estradiol que

permitieran la administración de hCG; al compararse con igual número de controles (n=87); se encontró una disminución marcada de los niveles de estradiol posterior a la aplicación del antagonista ($p < 0.001$), pero sin encontrar una diferencia significativa en los porcentajes de captura y madurez ovocitaria, el porcentaje de ovocitos en 2PN, la fertilización, cancelación del ciclo, desarrollo de SHO o de embarazo entre ambos. (36)

Recomendaciones

Se recomienda en aquellos pacientes con supresión ovárica con agonista de GnRH que se encuentren en alto riesgo de desarrollar SHO, el uso de un antagonista de GnRH con discontinuación del agonista de GnRH, hasta observar una disminución en los niveles de estradiol que permitan la aplicación de hCG. (Nivel de Evidencia 2b, Grado de Recomendación B)

Soporte de fase lútea

Dada la evidencia de que la hCG puede jugar un rol principal en el desarrollo de SHO una dosis menor de hCG (5000 UI contra las 10 000 UI estándar) puede ser lo más prudente para hacerse en aquellas pacientes que se cree pueden estar en riesgo de SHO

Independiente de si la hCG o el agonista de GnRh se administra a mediados del ciclo, el uso de progesterona exógena (50 mgIM , 100 mg vaginal o 8% gel diariamente) para soporte de fase lútea en lugar de dosis completarias de hCG, pueden reducir el riesgo de SHO.

Uso de Albumina.

La administración profiláctica de albúmina al 25% (20-50 g) al momento de la captura de ovocitos se ha sugerido como maniobra para reducir el riesgo de SHO, cuando los valores de E2 se encuentran muy elevados o hay una historia de un episodio previo de SHO, los estudios de su eficacia han dado resultados mezclados, El tratamiento con albumina puede provocar la exacerbación de la ascitis, reacciones alérgicas y transmisión virus/prion. Sin embargo un meta análisis reciente de cinco estudios controlados aleatorizados, demostró que reduce el riesgo de manera significativa de desarrollar SHO (razón de momios 0.28,95% IC 0.11,0.73); cuando se administra la infusión de albúmina se previene un caso de SHO severa por cada 18 mujeres en riesgo de padecerlo.(37)

Recomendaciones

Se recomienda la aplicación profiláctica de albumina al 25% durante la captura ovocitaria para prevenir el desarrollo de SHO. (Nivel de Evidencia 1a, Grado de Recomendación A)

Uso de hidroxietil-starch

En un estudio prospectivo aleatorizado con placebo en 250 pacientes consideradas en riesgo de desarrollar SHO, se comparo la administración de 50 ml de albumina humana al 20% (n=82); 500 ml de hidroxietil-starch (HES)

6% (n=85) o placebo 500 ml de NaCl al 0.9% (n=83) durante los siguientes 30 minutos a la captura de ovocitos. No hubo casos de SHO severa en las pacientes que recibieron albumina o HES mientras que 4 pacientes del grupo placebo desarrollaron SHO severo ($p < 0.05$). Ambas intervenciones redujeron la incidencia del SHO, aunque a favor del uso del HES es el precio. (38)

Recomendaciones

Se recomienda la aplicación profiláctica de hidroxietil starch durante la captura ovocitaria para prevenir el desarrollo de SHO, en caso de no disponer albumina. (Nivel de Evidencia 1b, Grado de Recomendación A)

Uso de aspirina.

Akos V; y cols al evaluar el uso de aspirina en grupos de alto riesgo para desarrollar SHO, encontró una disminución en la incidencia del mismo en aquellos que recibieron 100 mg de aspirina desde el inicio del protocolo de estimulación. (39)

Recomendaciones

En aquellos pacientes de alto riesgo para desarrollar SHO, se puede considerar la administración de 100 mg diarios de aspirina. (Nivel de Evidencia 1b, Grado de la Recomendación A)

Uso de Agonistas de la dopamina.

En los animales el receptor 2- agonista cabergolina inactiva el receptor 2 - VEGF y previene el aumento en la permeabilidad vascular. Basados en este concepto Alvarez y cols en un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego en ovodonadoras en riesgo de SHO (desarrollo de >20 folículos, >12 mm y >20 ovocitos capturados), administraron cabergolina 0.5 mg (n=37) o placebo (n=32) desde el día de aplicación de hCG durante 8 días. Se buscó la presencia de ascitis, y datos de hemoconcentración en el suero encontrando una diferencia significativa entre el hematocrito ($p < 0.01$), la hemoglobina ($p = 0.03$) y la presencia de ascitis ($p = 0.005$) en el día 4 y 6 del tratamiento al compararse con el placebo, con una incidencia de SHO moderado de 20% en el grupo de tratamiento y de 43.8% en el control ($P = 0.04$). (40)

Al aplicar esta misma pauta de tratamiento en 35 pacientes en riesgo de SHO en un estudio retrospectivo con controles similares, no encontraron diferencia en la tasa de fertilización, implantación o embarazo. (41)

Busso y cols en un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, con placebo evaluando la administración de tres diferentes dosis (50, 100, 200 microg/día) del agonista de dopamina quinagolida iniciando el día de la administración de hCG y continuado por 17 a 21 días y su evaluando la utilidad de la dosis comparada con placebo para prevenir la aparición de SHO temprano en grado moderado a severo, en 182 pacientes calificadas como en riesgo para SHO (con ≥ 20 pero < 30 folículos ≥ 10 mm), Encontrando una disminución significativa del porcentaje de SHO en todos los grupos que recibieron quinagolida; 23% (12/53) en el grupo placebo, 12% (6/51), 13% (7/52) y 4% (1/26) en los grupos con quinagolida 50, 100 y 200 microg/día,

respectivamente, con una P= 0.19. No hubo efectos adversos por el uso del medicamento en la tasa de embarazo clínico o de nacidos vivos. A mayor dosis se presentaron efectos secundarios por el uso del medicamento principalmente gastrointestinales y de sistema nervioso, en estudio no se ajusto la dosis a la mínima efectiva que limitara los efectos colaterales y realizar esta práctica en la clínica en teoría mejoraría la efectividad del tratamiento. (42)

| Recomendaciones |
|--|
| Los agonistas de la dopamina inhiben la fosforilación del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) reduciendo al permeabilidad vascular sin disminuir el éxito del tratamiento, por lo que su uso en la prevención de SHO es aconsejable. (Nivel de Evidencia 1b, Grado de Recomendación A) |
| La administración de cabergolina 0.5 mg durante 8 días posterior a la aplicación de hCG reduce la posibilidad de presentar SHO.(Nivel de Evidencia 2b, Grado de Recomendación B) |
| La administración de quinagolida 50, 100 y 200 mcg/día por 17 a 21 días posterior a la aplicación de hCG reduce la posibilidad de presentar SHO temprano, con relación directa a la dosis administrada; debido a los efectos colaterales, puede considerarse razonable disminuir la dosis de acuerdo a la evolución clínica de la paciente. (Nivel de Evidencia 1b, Grado de Recomendación A) |

Bloqueo del sistema ovario renina angiotensina:

Ata y cols, utilizaron como intervención en 10 pacientes con alto riesgo de desarrollo de SHO la administración de un bloqueador de los receptores de angiotensina (candesartan cilexetil) y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril) iniciando desde el 1er día de la captura, criopreservando los embriones para una futura transferencia embrionaria, tuvieron una prevalencia del 2 caso de SHO severa, uno de los cuales presento derrame pleural. (43)

| Recomendaciones |
|---|
| En pacientes con alto riesgo de SHO no se recomienda el uso de bloqueo del sistema de renina angiotensina como estrategia para la prevención de SHO.(Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C) |

Tratamiento oportuno

Todas las unidades que provean tratamientos de reproducción asistida que involucren una estimulación ovárica controlada, tienen un riesgo potencial de tener casos de SHO, y deben de ser capaces de proveer manejo ambulatorio y de referir para su atención hospitalaria o en el área de urgencias.

CUADRO CLÍNICO

El establecimiento de los síntomas aunque puede retrasarse, ocurre al poco tiempo de la ovulación en el SHO espontáneo, o después de la aspiración de ovocitos, durante un ciclo de reproducción asistida donde se presentan en dos momentos con relación a la estimulación; uno temprano y asociado a la administración exógena de hCG para estimular la maduración folicular final manifiesto en los siguientes 9 días de su aplicación; y el tardío asociado a la presencia de hCG por un embarazo temprano y que tiende a ser más severo y durar mayor tiempo. La progresión de la enfermedad se reconoce por la persistencia o el agravamiento de los síntomas, la aparición de ascitis manifestado por incremento de la circunferencia abdominal, o en su detección por ultrasonido.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen, molestias abdominales transitorias, náusea, vómito, diarrea, distensión abdominal.

El cuadro clínico resulta de la extravasación de fluido rico en proteínas y la contracción del volumen vascular, oliguria/anuria de la reducción en la perfusión renal secundaria decremento del volumen vascular, compromiso pulmonar por la elevación del diafragma e hidrotórax. El riesgo de tromboembolismo está aumentado como resultado de la hemoconcentración, disminución del flujo sanguíneo periférico e inactividad secundaria a distensión abdominal y dolor. Las complicaciones que ponen en peligro la vida en el SHO incluyen falla renal, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, hemorragia secundaria a ruptura ovárica y tromboembolismo.

El tratamiento del SHO al agravarse requiere típicamente del uso de antieméticos y analgésicos más potentes.

La mayoría de estos pacientes aun pueden ser monitorizados de manera ambulatoria pero requerirán de una evaluación más cuidadosa incluyendo examen físico y ultrasonográfico más frecuente (para detectar un aumento de la ascitis), mediada diaria de peso o diámetro abdominal, determinaciones seriadas de hematocrito, electrolitos y creatinina en suero. El monitoreo cuidadoso es esencial y debe de incluir por lo menos comunicación diaria con la paciente si no puede realizarse examen físico, para asegurarse que la progresión de la enfermedad a un estadio más severo pueda reconocerse oportunamente

CLASIFICACIÓN

Por el tiempo de su manifestación se puede clasificar como de inicio temprano o tardío, por la intensidad de los signos y síntomas en leve, moderado y severo aunque en algunos casos la línea que divide el paso de un estado a otro es muy delgada. A lo largo del tiempo se han ido adaptando los modelos pero siempre tomando en cuenta las acciones a realizar para prevenir las complicaciones del síndrome.

Cuadro clínico de acuerdo a severidad.

De los estudios revisados se utilizaron las diversas clasificaciones del síndrome para evaluar la gravedad (ver tabla), pero todas coinciden en determinar el

momento en que la vigilancia pasa de ambulatoria a hospitalaria y que marca las manifestaciones más graves de la enfermedad.

Tabla1. Clasificaciones del Síndrome.

| ESTUDIO | LEVE | MODERADO | GRAVE |
|-----------------------------|--|---|--|
| Rabau et al. (1967) | Grado 1: Estrogeno >150µg y pregnadiol >10mg/24hrs Grado 2: + Ovários agrandados y probablemente quistes El Grado 1 y 2 no son incluidos en el concepto de SHO leve. | Grado 3: Grado 2 + quiste palpale confirmado y abdomen distendido. Grado 4: Grado 3 + vómito y posible diarrea. | Grado 5: Grado 4 + ascitis y posible hidrotórax Grado 6: Grado 5 + cambios en el volumen sanguíneo, en la viscosidad y en los tiempos. |
| Schenker y Weinstein (1978) | Grado 1: Estrogeno >150µg/24hrs y pregnadiol >10mg/24hrs Grado 2: Grado 1 + ovarios agrandados y algunas veces pequeños quistes. | Grado 3: Grado 2 + abdomen distendido Grado 4: Grado 3 + nausea, vómito y/o diarrea | Grado 5: Grado 4 + quiste ovárico grande, ascitis /o hidrotórax Grado 6: marcada hemoconcentración + elevada viscosidad sanguínea y psibles trastornos de la coagulación. |
| Golan et al. (1989) | Grado 1: Distensión abdominal y malestar Grado 2: Grado 1 + nauseas, vómito y/o diarrea; ovários agrandados de 5-12c.m. | Grado 3: Grado 2 + evidencia ultrasonográfica de ascitis. | Grado 4: Grado 3 + evidencia clínica de ascitis y/o hidrotórax y dificultad respiratoria. Grado 5: Grado 4 + hemoconcentración, elevada viscosidad sanguínea, trastornos de la coagulación y perfusión renal disminuida. |
| Navot et al. (1992) | | | SHO Severo: Ovário con aumento variable, ascitis masiva ± hidrotórax; Hto >45%, WBC >15 000; oliguria; creatinina 1.0-1.5; aclaramiento de creatinina ≥ 50ml/min; disfunción hepática, anasarca. SHO Crítico: Ovário con aumento variable, ascitis a tensión ±; hidrotórax: Hto >55%; WBC ≥ 25 000; oliguria; Creatinina ≥ 1.6, aclaramiento de creatinina < 50ml/min; falla renal, fenómenos |
| Rizkand Aboulghar (1999) | | Malestar, dolor, nausea, distensión, evidencia ultrasonográfica de ascitis y ovarios agrandados; perfil hematológico y biológico en rangosnormales. | Grado A: Disnea, oliguria, nausea, vómito, diarrea, dolor abdominal, evidencia clínica de ascitis, marcada distensión abdominal o hidrotórax, USG con evidencia de ovarios agrandados y marcada ascitis, pérfil bioquímico normal Grado B: Grado A + ascitis a tensión, ovários muy agrandados, disnea severa y oliguria severa. Hto elevado, niveles de creatinina sérica altos y disfunción hepática. Grado C: complicaciones como: Síndrome de dificultad respiratoria aguda, falla renal o trombosis venosa. |

SDRA= Síndrome de dificultad respiratoria aguda; Hto= Hematócrito; WBC= Células blancas sanguíneas (leucocitos).

Tomado de Aboulghar MA, Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. (44)

La hemoconcentración definida como una hemoglobina mayor a 14g/dl, (hematocrito mayor al 45%) puede necesitar manejo con rehidratación hasta 1 litro de solución fisiológica en 1 hora.

La persistencia de hemoconcentración o flujo urinario menor a 0.5 ml/kg/hora puede mejorar con el uso de coloides, albumina humana al 6%, hidroxietil starch (HES), dextran, manitol y hemacel. El HES se ha reportado con aumento de los flujos urinarios menor necesidad de paracentesis y estancia hospitalaria más corta que la albumina humana. HES es de origen no biológico y con un peso molecular más alto que la albumina humana.

Si la hemoconcentración y la oliguria persisten a pesar de estas medidas deberá considerarse la paracentesis.

Un manejo más avanzado de líquidos deberá implicar monitoreo de presión venosa central y debe implicarse a un anesthesiólogo MI o intensivista en el manejo.

Los diuréticos no deben de ser usados en mujeres con oliguria secundario a una reducción de volumen sanguíneo y un decremento en la perfusión renal, pues agravan la deshidratación extravascular. Cuando la oliguria persiste a pesar de una rehidratación adecuada (preferible juzgado por un monitoreo invasivo), raramente puede haber un rol para el uso de diuréticos en un contexto multidisciplinario y usualmente después de una paracentesis. (45)

Recomendaciones

Los clínicos deben de conocer los signos y síntomas de SHO, ya que el diagnóstico se basa en el cuadro clínico. (Nivel de evidencia 5, Grado de Recomendación C)

En la historia clínica, el antecedente más importante es la estimulación ovárica por un tratamiento de reproducción, pero no debe olvidarse que este síndrome también puede presentarse en caso de embarazo molar, predisposición familiar por alteración del receptor de FSH y en caso raros de tumores productores de FSH. (Nivel de evidencia 4, Grado de Recomendación C)

Los síntomas iniciales referidos por la paciente son dolor nausea y vomito, pero debe tenerse en cuenta ante el antecedente de un ciclo de estimulación ovárica, que se realiza un procedimiento invasivo de aspiración folicular, puede presentarse, torsión ovárica, hemorragia de un folículo, infección pélvica, hemorragia intraabdominal, embarazo ectópico o apendicitis. (Nivel de evidencia 4, Grado de Recomendación C)

MONITOREO

Una vez identificada a una paciente con SHO deberán registrarse de manera ordenada los signos y síntomas, dado que la condición puede evolucionar a un cuadro de mayor severidad.

El aumento de peso o de la circunferencia abdominal debe ser registrado diariamente por la paciente y ser reportado al médico, en caso de su ingreso a hospital, debe ser anotado en el registro medico o de enfermería.

Control de líquidos. La producción de orina es un indicador de la función renal, esta puede deteriorarse con el agravamiento de la extravasación de líquidos, en casos excepcionales como en las pacientes con trasplante renal, la compresión intrabdominal por la ascitis sobre el riñón pélvico puede ocasionar insuficiencia renal aguda. Un flujo urinario menor a 1000 ml/día o un balance positivo de líquidos es causa de preocupación y amerita una vigilancia más estricta por parte del médico si la paciente no se encuentra hospitalizada.

La hemoconcentración es un indicativo de severidad del síndrome y debe ser medido mediante hemoglobina y hematocrito.

El aumento de la formula blanca es indicador de una respuesta de stress, pero existen reportes de casos de apendicitis asociada a SHO, por lo que siempre deberá tenerse en cuenta la posibilidad de un cuadro infeccioso.

No existe un consenso general sobre el momento o periodicidad de los exámenes en al SHO, siendo la mayoría de las veces individualizado de acuerdo al centro, la disponibilidad de recursos o la evolución clínica de la paciente, a continuación se muestra un cuadro que resume las intervenciones de laboratorio mínimas necesarias para la monitorización de un paciente con

riesgo de presentar el síndrome o para seguimiento del agravamiento o remisión. (45)

Tabla 2. Seguimiento del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica

| Examen | Fisiopatología | Alteración |
|--|--|--|
| Biometría hemática completa con diferencial | La disminución del volumen intravascular produce hemoconcentración y un aumento del hematocrito. Es un indicador del riesgo de trombosis. | El hematocrito es la medida más importante para decidir si un paciente debe de hospitalizarse, si este es mayor del 60% y si tiene ascitis el internamiento para la corrección debe de ser inmediato |
| Pruebas de funcionamiento hepático | La función del hígado disminuye esto se refleja en un aumento en las concentraciones de Aspartato aminotransferasa (AST) alanin aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina | Anormales en un 25 a 40% de los casos severos de SHO y usualmente se normalizan con la resolución de la enfermedad |
| Pruebas de funcionamiento renal | La función renal se reduce, con aumento de los valores de la creatinina y el BUN (Blood Urea Nitrogen), mientras que los niveles de albumina y proteínas disminuyen. Es de importancia en pacientes con enfermedad renal conocida. | Hay presencia de oliguria hasta en 1/3 de las pacientes con SHO |
| Electrolitos séricos | La deshidratación ocasiona un desequilibrio hidroelectrolítico Hiponatremia dilucional por aumento de la secreción de hormona antidiurética | Puede haber desequilibrio electrolítico con hiperkalemia o acidosis. |
| Pruebas de coagulación | El monitoreo del tiempo de protrombina (TP), trombotoplastina activada parcial (TTPa) y el INR (international normalized ratio) son de vital importancia para evaluar el riesgo de trombosis | Permiten detectar a las pacientes con un estado de hipercoagulabilidad, decidir el inicio de tratamiento anticoagulante y monitorización del mismo |
| Conteo leucocitario | El conteo está relacionado con la seriedad de los síntomas y el riesgo de tromboembolismo | Se considera su elevación una respuesta a estrés pero siempre deberán descartarse otras causas infecciosas |
| Fración beta de gonadotropina coriónica | La elevación de sus valores 12 días posteriores a la aplicación de hCG se relaciona con el embarazo | La presencia de embarazo en pacientes en riesgo aumenta las posibilidades de presentar SHO tardío. |
| Niveles de estradiol | Se encuentran aumentados y se relación con la posibilidad si están elevados previo a la administración de hCG, de presentar el síndrome | Permite predecir la presencia de la enfermedad, y el grado de severidad |
| Ultrasonido pélvico | Medición y conteo folicular, diámetro ovárico y presencia de líquido de ascitis | Permiten clasificar su severidad y auxiliar al tratamiento (punción guiada) y vigilar la evolución |
| Radiografía de torax | Auxiliar diagnostico en mujeres con síntomas de dificultad respiratoria | Evidencia derrame pleural, hidrotórax o en casos graves de embolismo. |
| Electrocardiograma | caso de sospecha de derrame pericardico | voltaje reducido QRS o alteraciones electrolíticas |

Modificado de las referencias (28,45)

Recomendación

Una vez identificada a una paciente con SHO debe de llevarse un registro objetivo de los signos y síntomas, dado que la condición puede evolucionar a un cuadro de mayor severidad. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)

Manejo de la enfermedad en circunstancias especiales

SHO y embarazo. Las pacientes embarazadas con SHO leve a moderada, deben de monitorizarse de manera cercana por que el riesgo de progresar a una enfermedad severa es particularmente alto por la estimulación sostenida por el aumento de hCG. El SHO severo se asocia comúnmente con embarazo.

Los datos acerca de la evolución de los embarazos concebidos en ciclos complicados con SHO son inconclusos. Altos porcentajes de aborto, hipertensión inducida por el embarazo y nacimiento prematuro se asocian a mujeres con SHO severo no se ha confirmado por otros estudios.⁽⁴⁵⁾

Recomendación

Se debe de informar a las mujeres que el embarazo puede continuar con normalidad en presencia del SHO, y que no hay evidencia de aumento en anomalías congénitas. (Nivel de Evidencia 2b, Grado de Recomendación B)

SHO y trasplante renal. Ante el antecedente de trasplante renal el abordaje deberá ser encaminado a la prevención del aumento del volumen ovárico. y de ascitis por compresión puesto que la compresión del riñón pélvico puede ocasionar insuficiencia renal transitoria. Una vez presente el SHO deberá considerarse la alteración de los parámetros de urea y creatinina puede ser secundaria a compresión por los ovarios aumentados de tamaño y el líquido de ascitis, por lo que la reposición agresiva de fluidos deberá realizarse solo en caso de un balance con retención de líquidos y evidencia de ascitis, y no basado exclusivamente en la excreción urinaria. ⁽⁴⁶⁾

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Deberán tomarse en cuenta aquellas condiciones asociadas a sintomatología pélvica u de abdomen agudo, algunas de estas pueden incluso enmascarse o coexistir con el síndrome.

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales en el SHO

| | |
|-------------------------------------|---|
| Síndrome de Dificultad Respiratoria | Enfermedad Pélvica Inflamatoria/Absceso Tuboovárico |
| Apendicitis | Derrame Pericardico |
| Colecistitis | Peritonitis séptica |
| Embarazo ectópico | Peritonitis química |
| Quiste de ovario | Embolia Pulmonar |
| Torsión ovárica | Salpingitis |

Consideraciones generales para el manejo ambulatorio.

Deberá realizarse en aquellas pacientes a las que se sometió a estimulación ovárica por lo menos un interrogatorio telefónico cada 24 hrs. En aquellas en donde se identifico un SHO moderado con manejo ambulatorio deberá realizarse una revisión clínica periódica (cada 2 o 3 días) con indicación de acudir de manera inmediata a revisión en caso de agravamiento de los síntomas, así como instrucción detallada de los datos de progresión de la enfermedad.

El manejo del SHO es generalmente de soporte hasta que la condición resuelve espontáneamente es adecuado el uso de analgésicos como

paracetamol y opioides. La náusea se correlaciona con la acumulación de ascitis y al resolverse la distensión abdominal generalmente presenta mejoría. El uso de analgésico AINES está indicado en las manifestaciones leves del SHO.

Las recomendaciones para el manejo externo de un paciente con SHO, leve a moderado incluyen:

Mantener la ingesta de líquidos por al menos 1 L por día, el uso de bebidas suplenes de electrolitos es preferible a otro tipo de bebidas.

La actividad física extenuante debe de evitarse por el riesgo de torsión ovárica, cuando el tamaño de los ovarios sea manifiesto en el control ultrasonográfico.

No se recomienda el reposo estricto en cama por el riesgo de tromboembolismo en aquellos casos donde esté presente la hemoconcentración.

El peso debe de registrarse diariamente, así como la frecuencia y o el volumen urinario. La ganancia de peso mayor a 1 kilogramo por día o la disminución de la frecuencia urinaria deberán ser indicativo de un examen físico, con ultrasonido y evaluación de laboratorio que incluya hematocrito, electrolitos y creatinina en suero.

Ante la falta de resolución de los síntomas o evidencia de progresión de la enfermedad deberá considerarse una vigilancia más estricta de las condiciones de la paciente, prefiriendo siempre el ambiente hospitalario. (21, 28, 45)

Recomendación

Las indicaciones de manejo de la paciente con SHO deben de incluir: Mantener la ingesta de líquidos 1 L por día, el uso de bebidas suplenes de electrolitos es preferible a otro tipo de bebidas; evitar la actividad física extenuante y evitar el reposo absoluto. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)

Aquellas mujeres con SHO moderada cuyas manifestaciones de dolor o náusea no respondan al tratamiento médico inicial deberán ser ingresadas a hospitalización para su monitoreo hasta que la sintomatología presente mejoría. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)

Todas las unidades de reproducción asistida, deberán de proporcionar un consentimiento informado acerca del riesgo de SHO incluyendo riesgos, signos y síntomas de SHO, que acciones deberán tomarse y un número telefónico de contacto con acceso oportuno a un clínico con la experiencia necesaria para realizar el diagnóstico y manejo del SHO. La paciente deberá mantener esta información con ella en todo momento y enseñarla en caso de que busque atención médica. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)

Tabla 4. Acciones de vigilancia de acuerdo a los signos y síntomas.

| GRADO | SINTOMAS | SIGNOS | LAB Y GABINETE | Vigilancia |
|-----------------|---|---|--|-------------------------------|
| LEVE | | | | Ambulatorio |
| 1 | Distensión Abdominal y malestar | | Ovarios < 8 cm | Ambulatorio |
| 2 | Distensión Abdominal y malestar, nausea | Vomito y/o diarrea | Aumento del tamaño ovárico de 5-12 cm | Ambulatorio |
| MODERADO | | | Sin alteraciones en pruebas de laboratorio | Ambulatorio |
| 3 | 2 MAS | Ascitis. | USG Ascitis y Ovarios 8-12 cm | Ambulatorio |
| SEVERO | | | | |
| 4 A | 3 más dificultad para respirar | Ascitis y/o hidrotorax | Ovarios >12 cm | Hospitalización |
| 5 B | 4 mas | Cambios en el volumen sanguíneo por hemoconcentración anormalidades en la coagulación disminución de la perfusión o de la función renal y hepática Anasarca | Hematocrito >45% (o mas del 30% con respecto a valores de base) Glóbulos blancos >15 000/mm ³ Creatinina 1.0-1.5 mg/dl Depuración Cr ≥ 50 ml/min | Hospitalización |
| CRITICO | Tamaño variable en ovarios | Ascitis a tensión o hidrotorax Oliguria/anuria Tromboembolismo Síndrome de dificultad respiratoria | Hematocrito >55% Glóbulos blancos >25 000/mm ³ Creatinina ≥ 1.6 mg/dl Depuración Cr ≤ 50 ml/min | Unidad de Cuidados Intensivos |
| 6 C | | Ascitis a tensión o hidrotórax derrame pericardico Falla renal | Tromboembolia Síndrome de dificultad respiratoria del adulto | |

Manejo ambulatorio con paracentesis.

Smith y cols en un análisis del manejo con paracentesis en 187 pacientes en su centro, donde modificaron la intervención original de realizar la paracentesis cuando la paciente estuviese hospitalizada, hacia un manejo ambulatorio (n=96), realizaron 146 paracentesis con resultados favorables, aunque la intervención no previno la hospitalización en todos los pacientes que presentaron SHO severo, si disminuyo el porcentaje de pacientes hospitalizados, el procedimiento se realizo con una aguja de punción folicular guiada por ultrasonido endovaginal y utilizando un aspirador a 200 mm Hg, con una extracción promedio de 2155 mL (rango 500 a 4500 mL), en caso de reacumulación de liquido se optaba por repetir el procedimiento. (47)

Recomendación

Realice la paracentesis como procedimiento ambulatorio en pacientes con SHO para corregir la ascitis, pero considere que no previene por completo la progresión del síndrome, por lo que la vigilancia estrecha en estas pacientes debe continuarse. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)

Consideraciones generales para el manejo hospitalario

La enfermedad grave que requiere hospitalización es relativamente poco común se presenta en 1% aproximadamente de los ciclos iniciados con gonadotropinas. La mayoría de las mujeres con SHO que se encuentran seriamente enfermas ameritan hospitalización para un monitoreo más cuidadoso y un tratamiento agresivo. Ningún signo o síntoma es una indicación absoluta, pero la hospitalización debe de considerarse cuando uno o más de los siguientes están presentes.⁽⁴⁵⁾

Tabla 5. Las recomendaciones para la evaluación y monitoreo de los pacientes hospitalizados con SHO:

| Intervención | Síntomas o Signos | Monitorización |
|---|---|---|
| Datos Clínicos | Nausea o vomito incoercibles que impiden la vía oral o ingesta adecuada de fluidos Dolor abdominal severo o signos peritoneales, debe descartarse ruptura de quiste y hemorragia | Diario o por turno |
| Hipotensión | Con mareo o síncope | Diario o por turno |
| Disnea o taquipnea | Alteraciones a al exploración de los campos pulmonares evidencia de derrame pleural en radiografía de tórax | |
| Signos vitales | Hipotensión, taquicardia, fiebre, etc. | Cada 2-8 hrs |
| Peso | El aumento de peso se correlaciona con la retención de líquidos | Diario |
| Examen físico completo | Evitando el tacto bimanual por el riesgo de ruptura de algún folículo Evaluación de la Ascitis Evaluando el retorno capilar en miembros inferiores y superiores | Diario |
| Medición de circunferencia abdominal | Medición a nivel de ombligo | Diario |
| Balace de líquidos | Oliguria severa o anuria | Diario o tan seguido como sea necesario |
| Formula roja | Hemoconcentración: hematocrito >45%) | Diario |
| Formula blanca | Leucocitosis: conteo de células blancas >15 000 | Diario |
| Electrolitos séricos | La alteración es común con hiponatremia, sodio <135 mEq/L; hiperkalemia, Potasio > 5 mEq/L | Diario si el desequilibrio es severo |
| Pruebas de función hepáticas anormales | Puede haber elevación de enzimas hepáticas | Repetir cada que sea necesario cuando se encuentren anormales |
| Pruebas de función renal | Volumen urinario disminuido (<600 ml/hr) (creatinina sérica > 1.2;y volumen<50 mL/min) | Repetir cada que sea necesario cuando se encuentren anormales |
| Rayos X de tórax | Cuando se sospecha de derrame pleural por clínica | Una vez para diagnostico y cuando amerite control |
| Ecocardiograma | Cuando se sospecha de derrame pericardico por clínica | Una vez para diagnostico y cuando amerite control |

Recomendación

El examen clínico y de laboratorio seriado provee los medios para monitorizar la progresión de la enfermedad, juzgar la respuesta a el tratamiento y reconocer evidencia de resolución. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)

MANEJO DE FLUIDOS

Deje beber a la mujer de acuerdo a su necesidad o tolerancia como maniobra complementaria para la reposición de volumen.

Las mujeres con SHO severo con hemoconcentración u oliguria persistente pueden necesitar monitoreo invasivo y deberá consultarse con el Médico Internista, intensivista o anestesiólogo.⁽⁴⁸⁾

Tabla 6. Manejo de Fluidos en el SHO severo.

| Estrategia | Intervención | Observaciones |
|-----------------------------------|---|--|
| Hidratación rápida inicial | Bolo IV de 500-1000 mL de solución salina en 1 hora | |
| Fluido de mantenimiento. | 20-30 mL/hr Volumen para mantener uresis | Dextrosa al 5% en una solución salina es mejor que el lactato de Ringer por la tendencia a la hiponatremia |
| Líquido oral | Cuantificado | En volumen necesario para saciar la sed |

Las pacientes hospitalizadas requieren fluidos IV bajo monitoreo estricto, para manejar la necesidad aguda de expansión de volumen, mientras se considera también el incremento en la permeabilidad vascular que acompaña el SHO severo. La corrección de la hipovolemia, hipotensión y oliguria tiene la prioridad más alta aceptando que la administración de líquido puede contribuir a la ascitis.

La administración intravenosa de fluidos debe ser suspendida con aumento de líquidos orales al haber evidencia de que el síndrome este resolviéndose lo cual generalmente es antecedido por una mejoría de los síntomas y el establecimiento de una diuresis adecuada

La hiperkalemia se asocia con riesgo de arritmias cardiacas. El manejo agudo involucra tratamientos que muevan potasio al espacio intracelular (insulina y glucosa, bicarbonato de sodio, albuterol) o que protejan el corazón de los efectos del potasio elevado (gluconato de calcio). Las manifestaciones electrocardiográficas de la hipercalemia (PR e intervalo QRS prolongado, depresión del segmento ST, Onda T de picos altos) indican la necesidad de tratamiento inmediato con gluconato de calcio. Kayaxelate, es una resina de intercambio catiónico que remueve el potasio del cuerpo pero trabaja más despacio (inicia su acción 1-2 horas); puede ser administrado oral o rectal como enema de retención. ^(21, 28, 45)

Expansores de plasma

Albumina (25%) en dosis de 50 a 100 g, infundida en 4 hrs y repetido cada 4 a 12 hrs cada que sea necesario, es un expansor plasmático efectivo cuando la infusión de solución salina falla para mantener estabilidad hemodinámica y adecuados flujos urinarios.

En general la albumina es el expansor plasmático preferido, aunque otros como el manitol o plasma fresco, pueden ser usados. El dextran se ha asociado con la aparición del síndrome de dificultad respiratorio del adulto y es mejor evitarlo.

⁽⁴⁵⁾

Recomendación

Se recomienda el uso de la albumina como expansor plasmático durante la terapia de corrección de la ascitis (dosis de 50 a 100 g cada 4 a 8 hrs) cuando no ha habido respuesta con el manejo de soluciones para mantener la estabilidad hemodinámica. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)

Diuréticos

Los diuréticos deben de evitarse pues depletan el volumen intravascular. Solo se usaran en caso de oliguria persistente en aquellas pacientes donde se haya expandido el volumen intravascular adecuadamente (hematocrito <38%) y corregido las situaciones que aumentarían la presión intraabdominal (paracentesis por ascitis) usando una dosis de furosemide 20 mg IV.

Debe considerarse que el uso prematuro de diuréticos puede agravar la hipovolemia y por consiguiente la hemoconcentración aumentando el riesgo de tromboembolismo.⁽⁴⁵⁾

Recomendación

No se recomienda el uso de diuréticos para corregir la oliguria en los pacientes con SHO, siempre que se decida usarlo deberá tenerse un hematocrito que indique se ha corregido la hemoconcentración.(Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)

COMPLICACIONES

Consideraciones generales

Las complicaciones más peligrosas del SHO se asocian a un agravamiento de los síntomas; se tiene reportes aislados de mortalidad y secuelas por esta complicación; pero su incidencia real se desconoce. El manejo de las pacientes que presentan complicaciones graves deberá de ser multidisciplinario e involucrar a un equipo con pleno conocimiento de la fisiopatología del síndrome; donde deberá considerarse que el médico con mayor experiencia dirija las acciones terapéuticas.

El monitoreo en hospital deberá ser diario o frecuente, y continuo en las Unidades de cuidados intensivos con evaluación clínica diaria de la hidratación, aparato cardiorrespiratorio, examen abdominal, así como el adecuado seguimiento de sus pruebas de laboratorio para prevenir las complicaciones más graves de esta enfermedad que implican la aparición del síndrome de dificultad respiratoria, falla renal y/o enfermedad tromboembólica.

Recomendación

La evolución del SHO de un estado moderado a severo o a un amerita manejo interdisciplinario en hospitalización, una vez iniciado el manejo y de no haber mejoría deberá, si se cuenta con el recurso, continuar el

tratamiento en la unidad de cuidados intensivos. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)

Tratamiento activo de la enfermedad complicada

Paracentesis

La paracentesis guiada por ultrasonido está indicada para pacientes con ascitis que causa dolor, compromiso en la función pulmonar (taquipnea hipoxia hidrotórax) u oliguria/anuria que no mejora con el manejo adecuado de fluidos. Una aproximación transvaginal o transabdominal es la indicada bajo guía ultrasonográfica pues al mejorarse la presión intraabdominal pueden producir un aumento en la perfusión renal y mejoría en los flujos urinarios.

Aun no está establecido el volumen óptimo de volumen que debe de ser removido por cada ocasión o en que intervalos de tiempo. La remoción rápida de líquido de ascitis que se realiza en pacientes ancianos con padecimientos malignos, y que desencadena peligrosos mecanismos compensatorios, no es el caso de estas pacientes, sin embargo lo más prudente es la remoción de líquido de manera deliberada hasta que el efecto se alcance, mientras se monitorea la respuesta de la paciente. Para evitar el colapso cardiovascular por la movilización masiva de fluidos, el porcentaje de drenado de líquido de ascitis debe estar controlado, con administración de coloides intravenosos y medición de presión arterial y pulso.

La ascitis severa se asocia a hidrotórax, más comúnmente el lado derecho, resultado de la transferencia de fluido abdominal hacia el pecho a través del ducto torácico. La presión intrabdominal puede medirse vía catéter urinario donde las presiones mayores a 20 mm Hg son sugerentes de necesidad de descompresión.

El abordaje transabdominal suele ser mejor tolerado que el abordaje vaginal. Las paracentesis repetidas pueden evitarse por el uso de un catéter de cola de cochino o un catéter supra púbico que no sea movilizado, pero se necesita disponer del material, guía ultrasonográfica y personal capacitado para su colocación, lo que puede limitar su aplicación. (49)

El drenaje de ascitis debe de ser una medida suficiente para resolver el hidrotórax, si este está presente, pero un hidrotórax sintomático que persista a pesar de una paracentesis abdominal debe de ser drenado directamente.

En raras ocasiones puede presentarse derrame pleural e hidrotorax en ausencia de ascitis, se desconoce la etiología de esta complicación, pero se piensa se presenta por la transmisión del líquido a través de los linfáticos o a través de algún defecto anatómico a través del diafragma. (50, 51)

Recomendación

La paracentesis debe de considerarse como una intervención efectiva para resolver el hidrotórax o cuando las molestias por dolor abdominal o la oliguria persisten a pesar de un manejo de líquidos adecuado. (Nivel de Evidencia 1b, Grado de Recomendación B)

La paracentesis debe de realizarse bajo guía ultrasonográfica para evitar

la punción inadvertida de los ovarios distendidos por quistes lúteos. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)

La punción vía vaginal en fondo de saco de Douglas es una opción adecuada y segura puesto que el fondo generalmente se encuentra ocupado por líquido y el sitio de punción puede ubicarse por ultrasonido endovaginal. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)

La reposición de volumen por medio de cristaloides debe de considerarse en aquellas mujeres que se les drene grandes volúmenes de líquido de ascitis. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)

La colocación de un catéter de cola de cochino para drenaje intermitente es una alternativa a la paracentesis, pero su uso se limita a la disposición del insumo y del personal capacitado para su colocación. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)

La toracocentesis se reserva para aquellas pacientes con derrame pleural persistente. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)

Tromboembolismo

La incidencia varía entre 0.7% y 10% con una preponderancia aparente hacia los sitios superiores del cuerpo e involucro frecuente del sistema arterial. Rao y colaboradores en un reporte de casos con revisión de la literatura encontró que en 97 casos de enfermedad tromboembolia e inducción de ovulación, el 33% fueron de origen arterial y en el 67% venosas. De las venosas el 71% se localizaron en extremidades superiores, cuello y venas, 77% de los caso se asociaron a embarazo y 74% se asociaron a SHO, el cual puede ser un factor importante en la patogénesis de la trombosis no siempre precede todos los caso, se estima que 1 de cada 128 mujeres con SHO severo presentaran enfermedad tromboembolica, la hemoconcentración en el SHO acompañada de elevación de estrógeno, retorno venoso reducido y aumento del tamaño ovárico pueden predisponer al desarrollo de la trombosis. En aquellas mujeres que se embarazan, las alteraciones de laboratorio indicadoras de riesgo de trombosis pueden permanecer presentes aun después de la resolución de los síntomas de la hiperestimulación ovárica hasta por 4 semanas. Dado que la trombosis no es exclusiva del síndrome, en las pacientes que presenten esta complicación deberá descartarse la presencia de trombofilias.⁽⁵⁶⁾

Las medidas de profilaxis deberán aplicarse a todas las pacientes hospitalizadas con especial hincapié en aquellas con historia familiar de eventos tromboembolicos, trombofilia o anomalías vasculares. Las medias de soporte y la heparina profiláctica pueden usarse. En las mujeres que no se embaracen la tromboprofilaxis puede discontinuarse al resolverse el SHO.

Los signos y síntomas que siguieren tromboembolismo demandan medidas diagnosticas adicionales como la medición de gases arteriales y la instalación de terapia de anticoagulación, al sospecharse fuertemente o cuando el diagnostico se confirma.

Cuando se debe iniciar el tratamiento; la heparina (5000 U Subcutaneos cada 12 hrs) o la heparina de bajo peso molecular (enoxaparina 50 mg subcutaneos cada 12 hrs) son alternativas útiles.

Recomendación

Dada la incidencia de trombosis en el SHO severo, deberá realizarse una evaluación cuidadosa de los factores de riesgo presentes en estos pacientes, encaminada a iniciar oportunamente la terapia anticoagulante. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)

Dado que el riesgo de trombosis parece persistir en el primer trimestre de embarazo y deberá de considerarse la trombopprofilaxis hasta el final del primer trimestre ante la presencia de factores de riesgo y el curso clínico del SHO. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)

Dopamina

La falla renal responderá generalmente a dosis bajas de terapia con dopamina (0.18 mg/kg/h) que dilata los vasos renales y aumenta el flujo renal, pero dadas las características del monitoreo para el uso de dopamina, es preferible realizarlo en la unidad de cuidados intensivos.

Monitoreo de PVC

El monitoreo invasivo de presión venosa central o presión capilar pulmonar incluso diálisis de corto tiempo pueden ser requeridos.

Los cuidados intensivos pulmonares pueden involucrar suplementación con oxígeno, toraconcentesis y la ventilación asistida cuando las medidas conservadoras fallan. Las pacientes con un quiste de ovario hemorrágico torsión o embarazo ectópico presentan un reto para el anestesiólogo que pocas veces estará familiarizado con la fisiopatología del síndrome y deberá ser educado rápidamente para minimizar los riesgos.

Manejo quirúrgico

El SHO especialmente el asociado a embarazo, puede ser factor de riesgo de torsión ovárica.

La torsión debe de sospecharse en presencia de persistencia del aumento del tamaño ovárico, aumento del dolor y distribución unilateral, náusea leucocitosis y anemia. La aplicación de doppler color para evaluar el flujo ovárico puede ser útil en el diagnóstico. La destorsión del anexo con mejoría durante la laparoscopia o laparotomía se asocia a un pronóstico favorable para la función ovárica.

Aun cuando se han reportado caso de respuesta a la ooforectomía parcial en SHO severo, esta no es una estrategia que deba adoptarse en la actualidad si está ausente la torsión o necrosis del tejido ovárico.⁽⁵³⁾

Recomendación

La cirugía pélvica debe restringirse a casos en los cuales se produce

torsión anexial o coinciden problemas que requieren cirugía y debe ser realizada por cirujano experto con intención de preservar el tejido ovárico. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)

RESUMEN DE RECOMENDACIONES:

1. Se recomienda la cancelación del ciclo en procedimientos de inducción de ovulación para coito programado o inseminación intrauterina, si se identifican factores de riesgo para presentar SHO. (Nivel de evidencia 4, Grado de Recomendación C)
2. En caso de un ciclo de FIV cuando a pesar de tomarse precauciones surgen síntomas de SHO después de la administración de hCG, la cancelación del ciclo; y debe ser considerada seriamente una estimulación menos agresiva en un ciclo subsecuente. (Nivel de evidencia 4, Grado de Recomendación C))
3. La realización de coasting durante un ciclo de estimulación ovárica, disminuye pero no elimina el riesgo de presentar SHO, pero de ser efectiva, esta estrategia permite continuar el ciclo y realizar la transferencia de embriones en fresco, por lo que debe evaluarse la respuesta de la paciente a la intervención para decidir si se continua con el tratamiento. (Nivel de evidencia 1b, Recomendación A)
4. En el caso de la aspiración folicular, los datos son contradictorios para esta intervención y dada la naturaleza invasiva y la limitada cantidad de casos para establecer la eficiencia de este método no se recomienda su uso sobre la realización del coasting. (Nivel de Evidencia 1b, Grado de Recomendación A)
5. La criopreservación de embriones por sí sola no ha demostrado ser una intervención que impida por completo el desarrollo del SHO temprano, pero puede prevenir el desarrollo de SHO severo o SHO tardío por lo que debe de considerarse su uso en pacientes de alto riesgo. (Nivel de Evidencia 1b, Grado de Recomendación A)
6. Cuando se decide la criopreservación embrionaria en pacientes con alto riesgo de desarrollar SHO severo, es una opción; si el ciclo se ha realizado con antagonista de GnRH, estimular la maduración final con un agonista de GnRH para prevenir la aparición del síndrome. (Nivel de evidencia 4, Grado de Recomendación C)
7. Cuando se realiza un ciclo con antagonista de GnRH en pacientes con alto riesgo de desarrollar SHO severo, es una opción, estimular la maduración final con un agonista de GnRH para prevenir la aparición del síndrome. (Nivel de evidencia 1b, Grado de Recomendación A)
8. Se recomienda en aquellos pacientes con supresión ovárica con agonista de GnRH que se encuentren en alto riesgo de desarrollar SHO, el uso de un antagonista de GnRH con discontinuación del agonista de GnRH, hasta observar una disminución en los niveles de estradiol que permitan la aplicación de hCG. (Nivel de Evidencia 2b, Grado de Recomendación B)

9. Se recomienda la aplicación profiláctica de albumina al 25% durante la captura ovocitaria para prevenir el desarrollo de SHO. (Nivel de Evidencia 1a, Grado de Recomendación A)
10. Se recomienda la aplicación profiláctica de hidroxietil starch durante la captura ovocitaria para prevenir el desarrollo de SHO, en caso de no disponer de albumina. (Nivel de Evidencia 1b, Grado de Recomendación A)
11. En aquellos pacientes de alto riesgo para desarrollar SHO, se puede considerar la administración de 100 mg diarios de aspirina durante el ciclo de inducción. (Nivel de Evidencia 1b, Grado de la Recomendación A)
12. Los agonistas de la dopamina inhiben la fosforilación del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) reduciendo la permeabilidad vascular sin disminuir el éxito del tratamiento, por lo que su uso en la prevención de SHO es aconsejable. (Nivel de Evidencia 1b, Grado de Recomendación A)
13. La administración de cabergolina 0.5 mg durante 8 días posterior a la aplicación de hCG reduce la posibilidad de presentar SHO. (Nivel de Evidencia 2b, Grado de Recomendación B)
14. La administración de quinagolida 50, 100 y 200 mcg/día por 17 a 21 días posterior a la aplicación de hCG reduce la posibilidad de presentar SHO temprano, con relación directa a la dosis administrada; debido a los efectos colaterales, puede considerarse razonable disminuir la dosis de acuerdo a la evolución clínica de la paciente. (Nivel de Evidencia 1b, Grado de Recomendación A)
15. En pacientes con alto riesgo de SHO no se recomienda el uso de bloqueo del sistema de renina angiotensina como estrategia para la prevención de SHO. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)
16. Los clínicos deben de conocer los signos y síntomas de SHO, ya que el diagnóstico se basa en el cuadro clínico. (Nivel de evidencia 5, Grado de Recomendación C)
17. En la historia clínica, el antecedente más importante es la estimulación ovárica por un tratamiento de reproducción, pero no debe olvidarse que este síndrome también puede presentarse en caso de embarazo molar, predisposición familiar por alteración del receptor de FSH y en caso raros de tumores productores de FSH. (Nivel de evidencia 4, Grado de Recomendación C)
18. Los síntomas iniciales referidos por la paciente son dolor náusea y vómito, pero debe tenerse en cuenta ante el antecedente de un ciclo de estimulación ovárica, que se realiza un procedimiento invasivo de aspiración folicular, puede presentarse, torsión ovárica, hemorragia de un folículo, infección pélvica, hemorragia intraabdominal, embarazo ectópico o apendicitis. (Nivel de evidencia 4, Grado de Recomendación C)
19. Una vez identificada a una paciente con SHO debe de llevarse un registro objetivo de los signos y síntomas, dado que la condición puede

- evolucionar a un cuadro de mayor severidad. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)
20. Se debe de informar a las mujeres que el embarazo puede continuar con normalidad en presencia del SHO, y que no hay evidencia de aumento en anomalías congénitas. (Nivel de Evidencia 2b, Grado de Recomendación B)
 21. Las indicaciones de manejo de la paciente con SHO deben de incluir: Mantener la ingesta de líquidos 1 L por día, el uso de bebidas suplenes de electrolitos es preferible a otro tipo de bebidas; evitar la actividad física extenuante y evitar el reposo absoluto. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)
 22. Aquellas mujeres con SHO moderada cuyas manifestaciones de dolor o náusea no respondan al tratamiento médico inicial deberán ser ingresadas a hospitalización para su monitoreo hasta que la sintomatología presente mejoría. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)
 23. Todas las unidades de reproducción asistida, deberán de proporcionar un consentimiento informado acerca del riesgo de SHO incluyendo riesgos, signos y síntomas de SHO, que acciones deberán tomarse y un número telefónico de contacto con acceso oportuno a un clínico con la experiencia necesaria para realizar el diagnóstico y manejo del SHO. La paciente deberá mantener esta información con ella en todo momento y enseñarla en caso de que busque atención médica. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)
 24. Realice la paracentesis como procedimiento ambulatorio en pacientes con SHO para corregir la ascitis, pero considere que no previene por completo la progresión del síndrome, por lo que la vigilancia estrecha en estas pacientes debe continuarse. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)
 25. El examen clínico y de laboratorio seriado provee los medios para monitorizar la progresión de la enfermedad, juzgar la respuesta a el tratamiento y reconocer evidencia de resolución. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)
 26. Se recomienda el uso de la albumina como expansor plasmático durante la terapia de corrección de la ascitis (dosis de 50 a 100 g cada 4 a 8 hrs) cuando no ha habido respuesta con el manejo de soluciones para mantener la estabilidad hemodinámica. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)
 27. No se recomienda el uso de diuréticos para corregir la oliguria en los pacientes con SHO, siempre que se decida usarlo deberá tenerse un hematocrito que indique si se ha corregido la hemoconcentración. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)
 28. La evolución del SHO de un estado moderado a severo amerita manejo interdisciplinario en hospitalización, una vez iniciado el manejo y de no haber mejoría deberá; si se cuenta con el recurso, continuar el

- tratamiento en la unidad de cuidados intensivos. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)
29. La paracentesis debe de considerarse como una intervención efectiva para resolver el hidrotórax o cuando las molestias por dolor abdominal o la oliguria persiste a pesar de un manejo de líquidos adecuado. (Nivel de Evidencia 1b, Grado de Recomendación B)
 30. La paracentesis debe de realizarse bajo guía ultrasonográfica para evitar la punción inadvertida de los ovarios distendidos por quistes lúteos. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)
 31. La punción vía vaginal en fondo de saco de Douglas es una opción adecuada y segura puesto que el fondo generalmente se encuentra ocupado por líquido y el sitio de punción puede ubicarse por ultrasonido endovaginal. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)
 32. La reposición de volumen por medio de cristaloides debe de considerarse en aquellas mujeres que se les drene grandes volúmenes de líquido de ascitis. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)
 33. La colocación de un catéter de cola de cochino para drenaje intermitente es una alternativa a la paracentesis, pero su uso se limita a la disposición del insumo y del personal capacitado para su colocación. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)
 34. La toracocentesis se reserva para aquellas pacientes con derrame pleural persistente. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)
 35. Dada la incidencia de trombosis en el SHO severo, deberá realizarse una evaluación cuidadosa de los factores de riesgo presentes en estos pacientes, encaminada a iniciar oportunamente la terapia anticoagulante. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)
 36. Dado que el riesgo de trombosis parece persistir en el primer trimestre de embarazo y deberá de considerarse la tromboprofilaxis hasta el final del primer trimestre ante la presencia de factores de riesgo y el curso clínico del SHO. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)
 37. La cirugía pélvica debe restringirse a casos en los cuales se produce torsión anexial o coinciden problemas que requieren cirugía y debe ser realizada por cirujano experto con intención de preservar el tejido ovárico. (Nivel de Evidencia 4, Grado de Recomendación C)

Bibliografía

1. México. Diario oficial de la Federación. Secretaria de Salud. Acuerdo por el que se crea el Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica. 13 de junio de 2008. [acceso 19 de abril de 2010]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/subdir_gpc.html
2. Marín, Ignacio; Estrada, Ma. Dolores y Casariego Emilio. 4. Formulación de las preguntas clínicas de la GPC. En Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud: Manual Metodológico. [acceso 13 de abril de 2010]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/apartado04/formulacion.html>
3. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995;105:740-743
4. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001; 323 (7308):334-336. [acceso 26 de junio de 2006]. Disponible en: <http://bmj.com/cgi/content/full/323/7308/334>.
5. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. Users' Guides to the Medical Literature: IX. National Library of Medicine Recommended Formats for Bibliographic Citation
6. CEBM. CENTRE FOR EVIDENCE BASED MEDICINE. EBM Tools. Oxford Centre for Evidence-based Medicine: Levels of Evidence. 2009. [acceso 1 de abril de 2010]. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
7. Red latinoamericana de Reproducción Asistida. Registro latinoamericano de Reproducción asistida 2007. [acceso 13 de abril de 2010]. Disponible en: <http://www.redlara.com/imagenes/arq/Registro%202007.pdf>
8. Oztekin O, Soylu F, Tatli O. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome in a normal singleton pregnancy. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2006;45(3):272-5
9. Arora R, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome after a molar pregnancy evacuation. *Fertil Steril*. 2008 Oct;90(4):1197.e5-7. Epub 2008 Jan 14
10. Strafford, M., Moreno-Ruiz, N; Stubblefield, P. Ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneous pregnancy with a complete hydatidiform mole. *Fertil Steril*. 2009 Jul;92(1):395.e1-3. Epub 2009 Apr 14..
11. Grossman L, et al. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome an unrecognized compartment syndrome. *Fertil Steril* 2009; Oct 14 Ahead of print. Article in press.
12. Wang T-H. et al. Human Chorionic Gonadotropin-Induced Ovarian Hyperstimulation Syndrome Is Associated with Up- Angiogenic activity of human chorionic gonadotropin through LH receptor activation on endothelial and epithelial cells of the endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3300-3308, 2002.
13. Humaidan P et al. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril*; 2010. 94:389-400..
14. Botros R, Genetics of ovarian hyperstimulation syndrome. Vol 19. No 1. 2009 14-27 [Reprod Biomed Online](#). 2009 Jul;19(1):14-27.
15. Polard J. Uterine DCs are essential for pregnancy. *J. Clin. Invest.* 118:3832-3835 (2008).
16. Ata et al. Dual RAS blockage for prevention of OHSS Vol. 90, No. 3, September 2008
17. Delbaere A. y cols. New insights into the pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. What makes the difference between spontaneous and iatrogenic syndrome?. *Human Reproduction* Vol. 19, No. 3 pp. 486-489, 2004.
18. Chen S-U, et al. Lysophosphatidic Acid Up-Regulates Expression of Interleukin-8 and -6 in Granulosa-Lutein Cells through Its Receptors and Nuclear Factor- κ B Dependent Pathways: Implications for Angiogenesis of Corpus Luteum and Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2008, 93(3):935-943
19. Pentz-Vidovic, I, et al. Evolution of clinical symptoms in a young woman with a recurrent gonadotroph adenoma causing ovarian hyperstimulation. *European Journal of Endocrinology* 143 607-614(2000)
20. Baba T et al. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome and pituitary adenoma: incidental pregnancy triggers a catastrophic event. *Fertility and Sterility* Vol. 92, 1. July 2009
21. Annick Delvigne and Serge Rozenberg .Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Human Reproduction Update*, Vol. 8, No. 6 pp. 559-77, 2002
22. M.A. Aboulghar, MA; Mansour RT Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. *Human Reproduction Update*, Vol. 9, No. 3 pp. 275-289, 2003
23. Papanikolaou EG, Pozzobon C, E Kolibianaki. Et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*, 85:112-20. 2006
24. Bayram N, van Wely M, van der Veen F. FSH recombinante versus gonadotropinas urinarias o FSH recombinante para la inducción de la ovulación en la subfertilidad asociada a síndrome de ovario poliquístico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
25. Nugent D, Vandekerckhove P, Hughes E, Arnot M, Lilford R. Tratamiento con gonadotrofina para la inducción de la ovulación en la subfertilidad asociada con el síndrome de ovario poliquístico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
26. Al-Inany, H. and Aboulghar, M. (2002) GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum. Reprod.*, 17, 874-885.
27. Wang et al. • hCG-Induced OHSS and Up-Regulation of VEGF. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(7):3300-08. 2002
28. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S178-83.
29. Egbase, P.E., Sharhan, M.A. and Grudzinskas, J.G. (1999) Early unilateral follicular aspiration compared with coasting for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Hum. Reprod.*, 14, 1421-1425.
30. D'Angelo A, Amso N. "Coasting" (inhibición de gonadotropinas) para la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>

31. Wen-Jie Zhu, et al. Follicular aspiration during the selection phase prevents severe ovarian hyperstimulation in patients with polycystic ovary syndrome who are undergoing in vitro fertilization. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 122 (2005) 79–84.
32. Oluseye A, et al. Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome by Early Aspiration of Small Follicles in Hyper-responsive Patients With Polycystic Ovaries During Assisted Reproductive Treatment Cycles. *MedGenMed.* 2005; 7(3): 60.
33. Endo T, et al. Continuation of GnRH agonist administration for 1 week, after hCG injection, prevents ovarian hyperstimulation syndrome following elective cryopreservation of all pronucleate embryos. *Human Reproduction* 2002V.17, 10. 2548–2551,
34. Griesinger G, et al. Elective cryopreservation of all pronuclear oocytes after GnRH agonist triggering of final oocyte maturation in patients at risk of developing OHSS: a prospective, observational proof-of-concept study *Human Reproduction* Vol.22, No.5 pp. 1348–1352, 2007
35. Engmann L, et al. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril.* 2008;89:84–91
36. Gustofson R, et al Ganirelix acetate causes a rapid reduction in estradiol levels without adversely affecting oocyte maturation in women pretreated with leuprolide acetate who are at risk of ovarian hyperstimulation syndrome *Human Reproduction* Vol.21, No.11 pp. 2830–2837, 2006
37. Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Albúmina intravenosa para la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica grave (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
38. Gokmen O, et al. Intravenous albumin versus hydroxyethyl starch for the prevention of ovarian hyperstimulation in an in-vitro fertilization programme: a prospective randomized placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*2001 Jun;96(2):187-92.
39. Varmagy A, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2010;93(7): 2281-4.
40. Alvarez C, et al. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):2931-7.
41. Alvarez C, et al. Implantation is apparently unaffected by the dopamine agonist Cabergoline when administered to prevent ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction treatment: a pilot study. *Human Reproduction* Vol.22, No.12 pp. 3210–3214, 2007
42. Busso C, et al. The non-ergot derived dopamine agonist quinagolide in prevention of early ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hum Reprod.* 2010 Apr;25(4):995-1004
43. Ata et al. Dual RAS blockage for prevention of OHSS Vol. 90, No. 3, September 2008
44. Aboulghar MA, Mansou RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. *Human Reproduction Update*, Vol.9, No.3 pp. 275±289, 2003
45. Royal College of Obstetrician and Gynecologists 2006 [acceso 14 de abril de 2010] The management of ovarian hyperstimulation syndrome Disponible en: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/management-ovarian-hyperstimulation-syndrome-green-top-5>.
46. Khalaf Y, Elkington N. Ovarian hyperstimulation syndrome and its effect on renal function in a renal transplant patient undergoing IVF treatment. *Human Reproduction* 1275-77. 2000
47. Smith, L; Hacker, M; Alper, M. Patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome can be managed safely with aggressive outpatient transvaginal paracentesis *Fertil and Steril.* 92,6. 2009
48. Alper, et al Ovarian Hyperstimulation Syndrome: Current Views on Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, and Management. *J Exp Clin Assist Reprod* 6:3;2009.
49. Abuzeid M et al. Pigtail catheter for the treatment of ascites associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reproduction* Vol.18, No.2 pp. 370±373, 2003
50. Beiji O, et al. Compressive pleural effusion after ovarian hyperstimulation syndrome—a case report and review. *Fertil Steril*_ 2008;89:1826.e1–3.
51. Roden S, et al. An Uncommon Etiology of Isolated Pleural Effusion *CHEST / 118 / 1 / JULY, 2000*
52. K.Rao A, Chitkara U, Milki A. Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report *Human Reproduction* Vol.20, No.12 pp. 3307–3312, 2005
53. Amarin, O. Bilateral partial oophorectomy in the management of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reproduction* Vol.18, No.4 pp. 659±664, 2003

Anexo 1.

Niveles de evidencia y grado de recomendación del Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford, disponible en <http://www.cebm.net/>. (6)

| Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones | | |
|--|--------------------|---|
| Grado de recomendación | Nivel de evidencia | Fuente |
| A | 1 a | Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección. |
| | 1 b | ECA individual (con intervalos de confianza estrechos) |
| | 1 c | Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación |
| B | 2 a | Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección. |
| | 2 b | Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento) |
| | 2 c | Investigación de resultados en salud |
| | 3 a | Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección. |
| | 3 b | Estudios de casos y controles individuales |
| C | 4 | Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad. |
| *Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D | | |

| Estudios de historia natural y pronóstico | | |
|--|--------------------|---|
| Grado de recomendación | Nivel de evidencia | Fuente |
| A | 1 a | Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y GPC validadas. |
| | 1 b | Estudios de cohortes individuales con > 80% de seguimiento |
| | 1 c | Resultados a partir de la efectividad y no de su eficacia demostrada a través de un estudio de cohortes |
| B | 2 a | Revisión sistemática de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección. |
| | 2 b | Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un ECA, o GPC no validadas. |
| | 2 c | Investigación de resultados en salud |
| C | 4 | Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad |
| *Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D | | |

| Estudios de diagnóstico | | |
|-------------------------|--------------------|--|
| Grado de recomendación | Nivel de evidencia | Fuente |
| A | 1 a | Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y GPC validadas |
| | 1 b | Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico |
| | 1 c | Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico. |

| | | |
|----------|-----|---|
| B | 2 a | Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección |
| | 2 b | Estudios exploratorios que, a través de p. e. una regresión logística, determinan qué factores son significativos, y que sean validados con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba), o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico, o de validación de muestras separadas |
| | 3 b | Comparación cegada u objetiva de un espectro una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio |
| C | 4 | <ul style="list-style-type: none"> - Los estándares de referencia no son objetivables, cegados o independientes. - Las pruebas positivas y negativas son verificadas usando estándares de referencia diferentes - El estudio compara pacientes con un trastorno determinado conocido con pacientes diagnosticados de otra condición. |
| D | 5 | Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en investigación juiciosa ni en los principios fundamentales |

Análisis económico y análisis de decisiones

| Grado de recomendación | Nivel de evidencia | Fuente |
|------------------------|--------------------|---|
| A | 1 a | Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección |
| | 1 b | Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas; revisiones sistemáticas de la evidencia; e inclusión de análisis de sensibilidad |
| | 1 c | Análisis en términos absolutos de riesgos y beneficios clínicos: claramente tan buenas o mejores, pero más baratas, claramente tan malas o peores pero más caras |
| B | 2 a | Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección. |
| | 2 b | Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas; revisiones sistemáticas con evidencia limitada; estudios individuales; e inclusión de análisis de sensibilidad |
| | 2 c | Investigación de resultados en salud |
| | 3 b | Análisis sin medidas de coste precisas pero incluyendo un análisis de sensibilidad que incorpora variaciones clínicamente sensibles en las variables importantes |
| C | 4 | Análisis que no incluye análisis de la sensibilidad |
| D | 5 | Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en teorías económicas |

| Grado | Significado |
|-------|--|
| A | Extremadamente recomendable |
| B | Recomendable favorable |
| C | Recomendable favorable pero no concluyente |
| D | No se recomienda ni se Desaprueba |