

# *Oliguria prerrenal asociada al síndrome de hiperestimulación ovárica*

M. de la Torre, J. Simancas y R. Peces

Servicio de Nefrología, Hospital Alarcos, Ciudad Real.

## RESUMEN

*Tres pacientes presentaron una forma grave del síndrome de hiperestimulación ovárica complicado con oliguria prerrenal. Ante el fracaso del tratamiento convencional con infusiones de soluciones cristaloides e inhibidores de las prostaglandinas, el empleo combinado de albúmina hiperoncótica y furosemida intravenosa resultó ser un tratamiento eficaz para este infrecuente problema.*

Palabras clave: **Albúmina. Furosemida. Hiperestimulación ovárica. Oliguria prerrenal.**

## PRERENAL AZOTEMIA AND OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

### SUMMARY

*Three women presented with a severe ovarian hyperstimulation syndrome which was complicated by prerenal azotemia. They were treated with albumin infusion and furosemide. This therapeutic approach simultaneously stimulated an adequate diuresis, improved renal function, and prevented further fluid accumulation. The combination of hyperoncotic albumin infusion and intravenous furosemide may prove to be a reasonable therapeutic approach to this uncommon problem.*

Key words: **Albumin. Furosemide. Ovarian hyperstimulation. Prerenal azotemia.**

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es una complicación yatrogénica que puede presentarse tras la administración de gonadotrofinas y de agonistas de la hormona liberadora de las mismas con el fin de inducir la ovulación.

En su forma más grave, el SHO consiste en un crecimiento masivo del ovario con la formación en el mismo de múltiples quistes, acúmulo de líquido en un tercer espacio (ascitis, derrames pleural y pericárdico) y hemoconcentración. El cuadro clínico puede complicarse con hipovolemia, fracaso renal agudo, episodios tromboembólicos e incluso muerte<sup>1-5</sup>. En la actualidad no se conoce con exactitud cuál es el mecanismo fisiopatológico responsable del desarrollo de este síndrome; por ello su tratamiento es empírico y no existe un acuerdo general sobre su manejo.

El objetivo del presente artículo es destacar la eficacia del tratamiento con albúmina y furosemida en el SHO complicado con oliguria prerrenal en tres casos en los que la administración de indometacina y la expansión con cristaloides fue ineficaz. Se discuten los posibles mecanismos involucrados en el desarrollo del síndrome y se sugiere una estrategia terapéutica basada en la fisiopatología.

### CASO 1

Mujer de 33 años de edad, infértil, nuligrávida, que fue enviada para inducción de la ovulación. La estimulación ovárica se realizó con FSH (Fertinorm, Serono SA), 4 ampollas; hMG (Pergonal, Serono SA), 2 ampollas/día durante cuatro días, y hCG (Physex, Leo SA), 4.500 UI. Cinco días después de la administración de hCG, la paciente presentó distensión abdominal, ganancia de peso, estreñimiento, náuseas y disnea. En el momento del ingreso, la exploración evidenció ascitis, derrame pleural bilateral y oliguria. La ecografía adominal demostró la presencia de ascitis difusa y ovarios multiquísticos. El ovario derecho medía 11 X 7 cm y el izquierdo 13 X 8,6 cm. Los datos de laboratorio revelaron: Hcto, 43 %; Na, 131 mmol/l; K 4,4 mmol/l; Cl, 102 mmol/l; urea, 32 mg/dl; Cr 1,2 mg/dl; proteínas totales, 55 g/l; albúmina sérica, 31 g/l. El Ccr fue 47 ml/min, y la excreción fraccional de Na, < 1 %. El sedimento urinario fue normal y la proteinuria negativa. Los tests de función hepática mostraron: bilirrubina 1,1 mg/dl; fosfatasa alcalina, 151 UI/ml; GGT, 34 UI/l; GOT, 26 UI/l, y GPT, 41 UI/l, siendo los parámetros de coagulación sanguínea normales.

Inicialmente fue tratada con reposo en cama, solución salina isotónica al 0,9 % 1.000 ml/día, dextrosa al 5 % 500 ml/día, Ringer lactato 500 ml/día e indometacina 200 mg/día durante dos días, sin apreciarse mejoría. Durante el tercer día del ingreso la paciente permaneció oligúrica, aumentó la ascitis y ganó 3 kg de peso. Entonces se retiró la indometacina y se comenzó con restricción de sodio y albúmina al 20 % 50 ml, asociada a 20 mg de furosemida i.v. cada seis horas. La albúmina y la furosemida se mantuvieron durante cuatro días a las mismas dosis, apreciándose una rápida mejoría con aumento de la diuresis y del Ccr. Desaparecieron los derrames pleurales y la ascitis, perdiendo 4 kg de peso en ocho días.

Los niveles de  $\beta$ -hCG en el séptimo día de ingreso fueron de 5,3 mUI/ml. La ecografía previa al alta reveló un ovario derecho de 4,5 X 4,8 cm y el izquierdo de 6,5 X 5,7 cm. La Cr fue de 0,9 mg/dl y el Ccr de 106 ml/min.

### CASO 2

Mujer de 36 años de edad con infertilidad primaria debida a un factor cervical, que fue enviada para inducción de la ovulación. La estimulación ovárica se llevó a cabo con FSH, hMG y hCG. Diez días después del tratamiento con hCG, la paciente presentó dolor abdominal intenso, náuseas, vómitos y dificultad respiratoria. Al ingreso, la exploración física puso de manifiesto la existencia de derrame pleural bilateral, ovarios palpables en la región suprapúbica y ascitis importante. La ecografía abdominal reveló la presencia de ascitis y ovarios multiquísticos, midiendo el ovario derecho 12 X 6 cm y el izquierdo 13 X 8 cm. En los datos de laboratorio presentaba: Hcto, 47 %; Na, 134 mmol/l; K, 4,4 mmol/l; Cl, 106 mmol/l; urea, 58 mg/dl; Cr, 1,5 mg/dl; proteínas totales, 54 gr/l, y albúmina de 27 g/l. El Ccr fue de 54 ml/min y el Na en orina 12 mmol/l. La proteinuria fue negativa y el sedimento normal. Los tests de función hepática pusieron de manifiesto bilirrubina de 0,9 mg/dl; fosfatasa alcalina, 279 UI/ml; GGT, 86 UI/l; GOT, 72 UI/l; GPT, 98 UI/l, siendo los parámetros de coagulación normales. Inicialmente fue tratada con reposo en cama, dextrosa al 5 %, 1.500 ml/día; dextrano de bajo peso molecular (Rheomacrodex), 1.000 ml/día, e indometacina, 200 mg/día, durante dos días, sin observarse mejoría. El título de  $\beta$ -hCG en el segundo día del ingreso fue de 400 mUI/ml. En el tercer día de hospitalización, el estado de la paciente empeoró, aumentando la ascitis y permaneciendo oligúrica. Entonces se suspendió la indometacina y se comenzó con albúmina al 20 % 50 ml, asociada a 20 mg de furosemida i.v. cada seis

horas, que se mantuvo durante seis días, con lo que se produjo un aumento de la diuresis, mejorando rápidamente la ascitis y la disnea y perdiendo 4 kg en nueve días. La ecografía al alta mostró la presencia de tres sacos embrionarios, siendo el tamaño del ovario derecho de 6 X 5 cm y el izquierdo 5,8 X 4 cm. La Cr fue de 1 mg/dl y el Ccr de 85 ml/min.

### CASO 3

Mujer de 38 años de edad con infertilidad primaria, remitida desde otro hospital por oliguria. Había sido sometida a inducción de la ovulación con FSH, hMG y hCG y doce días después de finalizado el tratamiento comenzó con dolor y distensión abdominal, náuseas, aumento de peso y oliguria. En la exploración se apreció disminución de la ventilación en ambas bases pulmonares y un abdomen difusamente doloroso con ovarios palpables en ambas fosas ilíacas. En la analítica de ingreso: Hcto, 48 %; Na, 138 mmol/l; K, 4,7 mmol/l; Cl, 98 mmol/l; urea, 30 mg/dl; Cr, 1,2 mg/dl; proteínas totales, 54 g/l, y albúmina, 33 g/l. El Na en orina fue 25 mmol/l, y el Ccr, 58 ml/min. El sedimento urinario fue normal y la proteinuria negativa. Otros datos fueron: Bili-rrubina, 0,5 mg/dl; GOT, 27 UI/l; GPT, 29 UI/l; fofatasa alcalina, 287 UI/ml; GGT, 40 UI/l, y estudio de coagulación normal. La ecografía abdominal objetivó un ovario derecho de 14 X 6,5 cm con múltiples quistes y un ovario izquierdo de 9 cm de eje longitudinal con un quiste de 3 X 3 cm y abundante ascitis. En el otro hospital había recibido tratamiento con indometacina y reposición hidrosalina sin efectividad, por lo que se decidió iniciar tratamiento con albúmina al 20 % 50 ml, más furosemida 20 mg i.v. cada ocho horas que se continuó durante seis días, apreciándose ya desde el primer día incremento de la diuresis, disminución de peso y mejoría de la ascitis. La pérdida total de peso fue de 7 kg en catorce días. Los niveles de  $\beta$ -hCG el día siguiente del ingreso fueron de 180 mUI/ml, y a los trece días, 3.078 mUI/ml. En la ecografía previa al alta, los ovarios se habían reducido de tamaño, midiendo el derecho 7,5 X 4 cm y el izquierdo 3 X 3 cm, observándose una vesícula embrionaria. En la analítica, la Cr fue de 0,6 mg/dl y el Ccr 121 ml/min. A los veinte días del alta, la paciente presentó metrorragias, siendo preciso realizar un legrado y observándose restos abortivos.

### DISCUSION

Dado el desarrollo actual de las técnicas de reproducción asistida en el tratamiento de la infertilidad,

el SHO es una entidad que se presenta con una frecuencia creciente. Puede aparecer hasta en un 3 % de las mujeres que se someten a inducción de la ovulación<sup>6</sup> y un 0,5 % de las pacientes llegan a desarrollar las formas más graves<sup>7</sup>. Es posible prevenir su desarrollo monitorizando los niveles plasmáticos de estradiol y controlando por ecografía el crecimiento de los folículos, a pesar de lo cual parece ser que uno de los factores determinantes de la aparición del síndrome es la sensibilidad de los ovarios<sup>8</sup>. Otros factores de riesgo son la existencia previa de ovarios poliquísticos y la persistencia de niveles elevados de hCG cuando se produce la gestación.

Basados en la intensidad de los síntomas y signos, las tres pacientes presentaron una forma grave del SHO<sup>9-13</sup>. Las tres desarrollaron un serio compromiso pulmonar y oliguria prerrenal. En dos de los casos se produjo gestación, lo que sin duda fue un factor favorecedor para el desarrollo del síndrome que condicionó su gravedad. La infusión de soluciones cristaloides con objeto de mejorar la hipovolemia no revirtió la oliguria; al contrario, provocó un aumento de la ascitis. En los tres casos, la administración de indometacina no mejoró el cuadro clínico ni controló la formación de ascitis, como ya ha sido descrito por otros<sup>12</sup>. Sin embargo, las tres mujeres respondieron con rapidez a la infusión de albúmina y furosemida. La infusión de albúmina minimiza el acúmulo de líquido en el tercer espacio, aumentando la presión oncótica del plasma y expandiendo el volumen intravascular. En este contexto, la asociación de furosemida i.v. permite que una gran fracción de la droga unida a la albúmina llegue al riñón, originando una mayor secreción de la misma en la luz tubular, y como resultado la furosemida aumenta la excreción de agua y sodio.

Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo fisiopatológico responsable del SHO, se considera que el cuadro se produce por un aumento de la permeabilidad capilar a nivel de las membranas serosas con salida de líquido desde el compartimiento intravascular hacia las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica. Recientemente se ha podido comprobar que durante la estimulación hormonal se produce una disminución de la presión oncótica intravascular y un aumento de la presión oncótica intersticial en relación con un aumento de la permeabilidad capilar a las proteínas plasmáticas<sup>9</sup>. Ello comporta una salida de líquido desde el espacio intravascular hacia el compartimiento intersticial, provocando hipovolemia y descenso de la perfusión renal<sup>4</sup>. El incremento de la permeabilidad capilar podría ser consecuencia de un aumento de prostaglandinas cuya síntesis estaría estimulada por el exceso de estrógenos<sup>6, 8</sup> y/o por una producción aumentada de renina por parte de las células tecales del ovario que origina un incre-

mento local de angiotensina II, que al actuar como un factor angiogénico local causaría un aumento de la permeabilidad capilar<sup>10, 11</sup>.

Entre las diversas medidas terapéuticas utilizadas, algunas, como la administración de indometacina son empíricas y otras, tales como la reposición del volumen circulante, paracentesis, aspiración transvaginal del líquido ascítico y toracocentesis<sup>7, 12, 13</sup>, sólo son sintomáticas. La infusión de soluciones cristaloides empleadas para la corrección de la volemia puede empeorar la retención líquida debido al aumento de la permeabilidad capilar<sup>7</sup>. La combinación de aspiración transvaginal de líquido ascítico, junto con la perfusión intensiva de líquidos intravenosos, puede ser una alternativa válida<sup>14</sup>. El empleo de indometacina basado en sus efectos sobre la síntesis de prostaglandinas es materia de debate. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede provocar insuficiencia renal, ya que, en presencia de una actividad de renina alta, la perfusión renal se mantiene gracias a la liberación simultánea de prostaglandinas vasodilatadoras<sup>5</sup>. Por otro lado, la administración de indometacina en etapas tempranas del embarazo no está exenta de riesgos, de igual modo que la paracentesis y la toracocentesis. En un estudio reciente, el empleo profiláctico de albúmina al 5 % se mostró eficaz en prevenir el desarrollo del SHO en pacientes de alto riesgo<sup>15</sup>, abonando la hipótesis que sugiere que el incremento de la presión oncótica del plasma puede evitar la salida del líquido del espacio intravascular. Finalmente, el uso de diuréticos, en otro tiempo contraindicados, puede ser también útil siempre que se administren correctamente<sup>16</sup>.

En resumen, una salida rápida de líquido fuera del lecho vascular en relación con el síndrome de hiperestimulación ovárica provoca hipovolemia, que de no corregirse conduce a una hipoperfusión renal, azotemia prerrenal y, en último término, puede progresar hasta la insuficiencia renal aguda<sup>4, 17</sup>. Aunque el SHO es un cuadro autolimitado y es difícil asegurar con certeza cuál de las terapias utilizadas es responsable de la mejoría, la infusión de albúmina, junto con una adecuada administración de furosemida y una cuidadosa monitorización de la pérdida de peso, puede ser un procedimiento seguro y simple que permite una progresiva depleción de líquido. La ventaja de este tratamiento sobre otros procedimientos terapéuticos precisa de ulteriores investigaciones.

## Bibliografía

1. Kaaja R, Segberg R, Tiitinen A y Koskimies A: Severe ovarian hyperstimulation syndrome and deep venous thrombosis. *Lancet* ii:1043, 1989.
2. Walmer DK, Haney AF y Dodson WC: Ovarian hyperstimulation in polycystic ovary syndrome during therapy with leuprolide acetate. *Fertil Steril* 52:858-859, 1989.
3. Demey HE, Delemans R, Galdermans D, Verpooten GA, DeBroe ME y Bosaert LL: Acute oligo-anuria during ovarian hyperstimulation syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66:741-743, 1987.
4. Balasch J, Carmona F, Llach F, Arroyo V, Jové I y Vanrell JA: Acute prerenal failure and liver dysfunction in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 5:348-351, 1990.
5. Smith BH y Cooke ID: Ovarian hyperstimulation: Actual and theoretical risks. Minimise them by monitoring oestrogen concentration. *Br Med J* 302:127-128, 1991.
6. Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A y Margalioth EJ: Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 159:210-215, 1988.
7. Padilla SL, Zamaria S, Baramki TA y García JE: Abdominal paracentesis for the ovarian hyperstimulation syndrome with severe pulmonary compromise. *Fertil Steril* 53:365-367, 1990.
8. Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z y Caspi E: Ovarian hyperstimulation syndrome: An update review. *Obstet Gynecol Surv* 44:430-440, 1989.
9. Tollan A, Holst N, Forsdahl F, Fadnes HO, Oian P y Maltau JM: Transcapillary fluid dynamics during ovarian stimulation for *in vitro* fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 162:554-558, 1990.
10. Navot D, Margalioth EJ, Laufer N, Birkenfeld A, Relou A, Rosler A y Schenker JG: Direct correlation between plasma renin activity and severity of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 48:57-61, 1987.
11. Paulson RJ, Do YS, Hsueh WA, Eggena P y Lobo RA: Ovarian renin production *in vitro* and *in vivo*: Characterization and clinical correlation. *Fertil Steril* 51:634-638, 1989.
12. Borenstein R, Elahal U, Lunenfeld B y Schwartz ZS: Severe hyperstimulation syndrome: A reevaluated therapeutic approach. *Fertil Steril* 51:791-795, 1989.
13. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI y Amin Y: Ultrasonically guided vaginal aspiration of ascites in the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 53:933-935, 1990.
14. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Sattar MA, Amin Y y Bhattar I: Management of severe ovarian hyperstimulation syndrome by ascitic fluid aspiration and intensive intravenous fluid therapy. *Obstet Gynecol* 81:108-111, 1993.
15. Asch RH, Ivery G, Goldsman M, Frederick JL, Stone SC y Balmaceda JP: The use of intravenous albumin in patients at high risk for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 8:1015-1020, 1993.
16. Bar-Hava I y Homburg R: Correct timing of administration of diuretic agents for the treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Endocrinol* 7:63-65, 1993.
17. Winkler J, Pinkas H, Tadir Y, Boner G y Ovadia J: Acute decline in renal function as a consequence of ovarian hyperstimulation syndrome. *Nephron* 60:104-107, 1992.