



## CASOS CLINICOS

# Síndrome de hiperestimulación ovárica y fracaso renal agudo

M. D. Arenas, F. Martín, M. T. Gil, F. Sarró, J. Torralba, L. Torres\*, J. Olivares y G. Ferre\*

Servicio de Nefrología y \*Unidad de Cuidados Intensivos. Sanatorio Perpetuo Socorro. Alicante.

### RESUMEN

*Con el desarrollo de nuevas técnicas de reproducción asistida en el tratamiento de la infertilidad, estamos asistiendo cada vez con mayor frecuencia a una insuficiencia renal oligúrica iatrogénica, en el seno de lo que denominamos Síndrome de Hiperestimulación Ovárica. Presentamos dos casos de la forma más grave de dicho síndrome en los que el tratamiento médico fue insuficiente para resolver el cuadro clínico, y sólo se produjo la curación del mismo tras la interrupción de la gestación. Se hace una revisión bibliográfica de la patogenia, manifestaciones clínicas y tratamiento de esta patología de incidencia creciente.*

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

### OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME AND ACUTE RENAL FAILURE

### SUMMARY

*With the development of new techniques of assisted reproduction in the treatment of infertility, we encounter a growing incidence of iatrogenic oliguric, acute renal failure, in what is called the Ovarian Hyperstimulation Syndrome. We present two cases of this syndrome in its most severe form in which, in contrast to most previous published cases, the medical management was insufficient to ameliorate the clinical course, and a cure was achieved only after the interruption of the pregnancy. We review the literature on the pathogenesis, clinical manifestations and treatment of this syndrome of growing incidence.*

Key words: **Ovarian hyperstimulation syndrome. Prerenal azotemia.**

### INTRODUCCION

El Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) consiste en una respuesta suprafisiológica originada

tras la administración de gonadotropinas y agonistas de la hormona liberadora de las mismas con el fin de inducir la ovulación. En él se produce un crecimiento masivo ovárico de tipo quístico, fuga de líquido intravascular a un tercer espacio y depleción de volumen intravascular con la consiguiente hipovolemia, oliguria y fracaso renal agudo secundario<sup>1</sup>. Generalmente aparece tres a seis días después de la administración de  $\beta$ -hCG y remite en una o dos semanas, siempre que no se siga de gestación<sup>2</sup>. Su incidencia varía según las series, aunque en general se cifra entorno a un 3% de las mujeres que se someten a inducción de la ovulación<sup>3</sup>. Además hay que tener en cuenta que un alto porcentaje de las

Recibido: 16-IV-99.  
En versión definitiva: 6-IX-99.  
Aceptado: 13-IX-99.

**Correspondencia:** Dra. M.<sup>a</sup> Dolores Arenas Jiménez  
Servicio de Nefrología-Hemodiálisis  
Sanatorio Perpetuo Socorro  
Plaza Dr. Gómez Ulla, 15  
03013 Alicante

formas más leves de este síndrome pasan desapercibidas, con lo que la incidencia real sería mayor.

Presentamos dos casos de la forma más grave de dicho síndrome en los que, a diferencia de los casos publicados hasta la fecha, el tratamiento médico fue insuficiente, y solo se produjo su curación tras la interrupción de la gestación.

### CASO 1

Mujer de 31 años de edad, infértil, nuligrávida que fue sometida a un tratamiento con FSH (Neofertinorm 75 unidades) 2 ampollas diarias a partir del 3.<sup>er</sup> día del ciclo y Profasi (HCG) 10.000 UI, para la inducción de la ovulación e inseminación artificial. Entre los antecedentes patológicos destacaba talasemia menor, con unas cifras habituales de hemoglobina de 9-10 mg/dl. Tres días después de la inseminación artificial presentó distensión abdominal, ganancia de peso, náuseas, dolor lumbar y disnea. La exploración física reveló ascitis, derrame pleural bilateral y oliguria. La ecografía abdominal demostró la presencia de ascitis, útero con 2 sacos gestacionales y ovarios aumentados de tamaño y multiquísticos (ovario derecho de 9 cm y el izquierdo de 9,8 cm). Los datos de laboratorio revelaron: Hgb 12,3 g/dl, Hematocrito 40,8%, VCM 66, HCM 20, CHCM 30, leucocitos y plaquetas normales, sodio 134,6 mEq/l, potasio 4,1 mEq/l, urea 60 mg/dl, creatinina 0,9 mg/dl, proteínas totales 5,8 g/dl, albúmina 2,1 g/dl. La excreción fraccional de Na fue < 1%. El sedimento urinario fue normal y la proteinuria negativa. Los test de función hepática y coagulación fueron normales. La Beta-HCG llegó hasta 12.410 U/L (valores normales hasta 3 U/L). Se instauró tratamiento con Rheomacrodex salino 2.000 ml/día y posteriormente 50 ml de albúmina al 20% asociada con 20 mg de furosemida cada 6 horas y dopamina a dosis diuréticas. Inicialmente la ascitis aumentó y se deterioró ligeramente la función renal (Cr 1,5 mg/dl), pero desde el 3.<sup>o</sup> día de tratamiento se obtuvo diuresis > 1 ml/Kg/hora y la paciente mejoró clínicamente. A los 6 días el derrame pleural volvió a aumentar, con anemia progresiva que precisó transfusión sanguínea, alteración de los parámetros de coagulación, elevación de las enzimas hepáticas, deterioro de la función renal hasta cifras de creatinina de 2 mg/dl y disnea (gases arteriales con FIO<sub>2</sub> 0,21: pO<sub>2</sub> 68,4, pCO<sub>2</sub> 31,1, pH 7,47 y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 22,4). Se realizó una paracentesis evacuadora transvaginal y se ingresó en la UCI con monitorización de PVC. A los 15 días de ingreso se produjo aborto espontáneo de los dos fetos con mejoría posterior del cuadro clínico y desaparición de la ascitis y del derrame pleural.

### CASO 2

Mujer de 29 años de edad que ingresa tras tratamiento con FSH, hMG y hCG e inseminación artificial. Diez días después presentó dolor y distensión abdominal, náuseas, vómitos, dificultad respiratoria y oliguria (< 1 ml/Kg/hora). En la exploración física destacaba derrame pleural bilateral, ascitis a tensión, ovarios palpables en región suprapúbica, edema maleolares y una ganancia de peso de 11 kg. Ecográficamente los ovarios eran gigantes multifoliculares (el ovario derecho medía 18 cm de longitud y el ovario izquierdo 20 cm) y existía abundante líquido ascítico, así como un embarazo ectópico en trompa derecha. En la analítica destacaba un hematocrito de 46%, sodio 136 meq/l, potasio 4,1 mEq/l, urea 60 y creatinina 1,2 mg/dl, proteínas totales 4,7 g/dl y albúmina 2,2 mEq/l. El aclaramiento de creatinina fue de 54 ml/min. Se midió la PVC que fue de 5. Ante la situación de la paciente y al tratarse de un embarazo ectópico se instauró tratamiento abortivo con metrotexate y posteriormente se inició tratamiento con reposo en cama, expansión de volumen con dextrosa al 5%, salino isotónico y Rheomacrodex 5.000 ml/día con el fin de aumentar la PVC a 10-12, para continuar después con albúmina al 20% 50 ml, asociada a 20 mg de furosemida IV cada seis horas que se mantuvo durante 15 días consiguiendo buena respuesta diurética (50 ml/hora) y pérdida de peso de 9 kg en 14 días. Aún así precisó la realización de toracocentesis evacuadora y paracentesis transvaginal. El cuadro clínico fue mejorando con el descenso progresivo de HCG.

### DISCUSION

Con la introducción de técnicas de reproducción asistida y el empleo cada vez más frecuente de agentes inductores de la ovulación, cabe esperar un aumento de la incidencia del SHO. Una serie de factores predisponen al desarrollo de este síndrome, entre los que destacan la existencia previa de ovarios poliquísticos con múltiples folículos inmaduros e intermedios, niveles altos de estradiol previos, edad joven y cuerpo delgado<sup>3</sup>.

Clínicamente se diferencian tres formas del SHO: leve, moderado y severo<sup>4,5</sup>. Las formas leves y moderadas son relativamente frecuentes, no así las graves, cuya incidencia se estima en 0,1-0,2%<sup>6</sup>. Los dos casos que se presentan corresponden a este último grupo<sup>7</sup>, con cifras de hematocrito por encima de 40%, reflejando el grado de hemoconcentración; ascitis a tensión; derrame pleural; oliguria y deterioro de la función renal.

La patogenia del SHO aún no está suficientemente aclarada. El mecanismo subyacente parece ser un incremento en la permeabilidad capilar de las superficies mesoteliales mediada por una sustancia vasoactiva<sup>1</sup>, cuya identidad desconocemos (se han relacionado sustancias como estrógenos, histamina, prostaglandinas y angiotensina, pero no se ha demostrado dicha implicación<sup>1</sup>), y una marcada vasodilatación arteriolar<sup>8</sup>. Esta asociación produce una disfunción hemodinámica que se caracteriza por hipotensión arterial, incremento del gasto cardíaco, resistencias vasculares periféricas disminuidas e intensa estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), del sistema nervioso simpático y de la hormona antidiurética<sup>9</sup>. Todo ello conduce a una disminución en la perfusión renal, y desencadena la aparición de un fallo prerrenal con oliguria, anomalías electrolíticas y, en casos extremos, azotemia<sup>10</sup>. Por otro lado, la marcada estimulación del SRAA también contribuye al edema por retención de sodio y agua en el riñón y en este aumento de la actividad de la renina también influye su secreción en el ovario (se han encontrado unos niveles de prorenina 10-12 veces más elevados en el líquido folicular que en el plasma tras la estimulación con gonadotropinas)<sup>11</sup>. Navot y cols. hallaron correlación entre los niveles de renina plasmática y la severidad del SHO, estableciendo una relación directa entre SRAA y SHO<sup>10</sup>.

Como la etiología del cuadro es desconocida, el tratamiento es exclusivamente empírico y va dirigido a aliviar los síntomas. Generalmente la forma leve del mismo no requiere tratamiento y sólo es preciso la vigilancia clínica y una buena hidratación oral, con el fin de mantener una adecuada volemia. En las formas más graves se han utilizado distintas alternativas terapéuticas. La administración de soluciones cristaloides (Rheomacrodex, suero fisiológico...) a fin de mantener la volemia<sup>12</sup> rara vez es eficaz para incrementar la diuresis, dado el alto contenido proteico del líquido que se pierde al tercer espacio y al aumento de la permeabilidad capilar existente, contribuyendo tan solo a incrementar el paso de líquidos al tercer espacio. Durante la expansión de volumen intravascular hubo un deterioro paradójico de la función renal de nuestras pacientes que se explica por el aumento de la presión intraabdominal, producida por la ascitis a tensión y que impediría el retorno venoso renal. Así pues, en ocasiones hay que recurrir a la aspiración del líquido retenido en el tercer espacio (paracentesis, toracocentesis, aspiración transvaginal del líquido ascítico)<sup>13</sup>, que produce un aumento de la diuresis secundario a una mejoría del gasto cardíaco.

Otras medidas tienen por objeto la movilización del líquido hacia el espacio intravascular, entre las

que destaca la administración conjunta de soluciones coloides (como la albúmina) y diuréticos<sup>14,15</sup>, que se han mostrado eficaces para el control clínico del proceso en una gran parte de los casos<sup>12,16</sup>.

Otros fármacos utilizados anteriormente, están en desuso en la actualidad por su falta de eficacia como los antihistamínicos<sup>17</sup>. La indometacina inhibe la síntesis de prostaglandinas; pero no ha resultado eficaz en el control de este síndrome y puede, además, repercutir negativamente sobre la hemodinámica renal y la función hepática<sup>18</sup>. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas de la angiotensina se han utilizado por su capacidad para bloquear diferentes puntos del SRAA. Algún estudio ha mostrado mejoría del síndrome al administrar IECAs, concretamente enalapril<sup>19</sup>, sin embargo, el SHO se asocia frecuentemente a embarazo, lo que contraindica su uso. La terapia anticoagulante sólo está indicada cuando aparecen evidencias de tromboembolismo, lo cual requiere además una estrecha vigilancia de una posible hemorragia intraperitoneal.

En la mayor parte de los casos publicados hasta la fecha, la instauración de tratamiento médico fue suficiente para la resolución del mismo<sup>12,16</sup>. En los dos casos descritos, aunque la evolución fue inicialmente buena con tratamiento médico, sólo se obtuvo la resolución de la enfermedad con el fin del embarazo (uno por aborto espontáneo y otro por aborto terapéutico). Probablemente la gestación con la correspondiente elevación de la hCG endógena, jugó un papel primordial prolongando la duración e intensificando la gravedad del cuadro, lo que podría por sí misma justificar la ausencia de respuesta a la terapéutica. Por otro lado la determinación de niveles sanguíneos de estradiol, ausentes en ambas pacientes, podría haber ayudado a prevenir dicho síndrome. Al no existir tratamiento específico para el SHO es necesario enfatizar en las medidas de prevención, como el uso de dosis reducidas de hCG, utilización de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas, suspender la inducción de la ovulación cuando los niveles de estradiol sean superiores a 2000 pg/ml, criopreservación de embriones para aplazar la gestación o la administración de albúmina en el momento de captación ovocitaria<sup>20,21</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- Bergh PA, Navot D: Ovarian hyperstimulation syndrome: a review of its pathophysiology. *J Assist Reprod and Genet* 1992; 9: 429-437, 1992.
- Golan A, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E: Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 44: 430-440, 1989.

3. Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A, Margalioth EJ: Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 159: 210-5, 1988.
4. Schenker JG, Weinstein D: Ovarian Hyperestimulation syndrome: a current survey. *Fertil Steril* 30: 255-68, 1978.
5. Rabau E, Serr DM, David A, Mashiach S, Lunenfeld B. Human menopausal gonadotrophins for anovulation and sterility. *Am J Obstet Gynecol Surv* 98: 92-8, 1989.
6. Schenker JG: Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 8: 653-9, 1993.
7. Borenstein R, Elhalah U, Lunenfeld B, Schwartz ZS: Severe ovarian hyperstimulation syndrome: a reevaluated therapeutic approach. *Fertil Steril* 51: 791-5, 1989.
8. Balash J, Arroyo V, Fabregués F, Saló J, Jiménez W: Neurohormonal and hemodynamic changes in severe cases of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Ann Intern Med* 121: 27-33, 1994.
9. Schrier RW: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy (first of two parts). *N Engl J Med* 319: 1065-72, 1988.
10. Navot D, Bergh PA, Laufer N: Ovarian hyperestimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 58: 249-61, 1992.
11. Yoshimura Y: The ovarian renin-angiotensin system in reproductive physiology. *Front in neuroendocrinol* 18: 247-291, 1997.
12. Balasch J, Fábregues F, Arroyo V y cols.: Treatment of severe ovarian hyperestimulation syndrome by a conservative medical approach. *Acta Obstet Gynecol Scand* 75: 662-667, 1996.
13. Al-Ramahi M, Leader A, Claman P, Spence J: A novel approach to the treatment of ascites associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 12: 2614-2616, 1997.
14. Ferraretti AP, Gainaroli, Diotallevi L, Festi C, Trounson A: Dopamine treatment for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 7: 180-183, 1992.
15. Morris RS, Miller C, Jacobs L. Miller K: Conservative management of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Reprod Med* 40: 711-714, 1995.
16. De la Torre M, Simancas J, Peces R: Oliguria prerrenal asociada a síndrome de hiperestimulación ovárica. *Nefrología* 15: 84-87, 1995.
17. Erlik Y, Naot Y, Friedman M, Ben-David E, Paldi E: Histamine levels in ovarian hyperstimulation syndrome. *Obstet Gynecol* 53: 580-2, 1979.
18. Balasch AJ, Carmona F, Llach J, Arroyo V, Jove I, Vanrell JA. Acute prerrenal failure and liver dysfunction in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reprod* 5: 348-51, 1990.
19. Morris RS, Paulson RJ: Ovarian hyperstimulation syndrome: classification and management. *Contemp Obstet Gynecol* september: 43-54, 1994.
20. Shoham Z, Weissman A, Barash A, Borenstein R, Schachter M, Insler V: Intravenous albumin for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in an in vitro fertilization program. A prospective, randomized, placebocontrolled study. *Fertil Steril* 62: 137-42, 1994.
21. Chen CD, Wu MY, Yang JH, Chen SU, Ho HN, Yang YS: Intravenous albumin does not prevent the development of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 68: 287-291, 1997.