COMPLICACIONES DE LA TERAPIA GONADOTROPICA

PRESENTACION DE UN CASO CON SINDROME DE HIPERLUTEINIZACION MASIVA DE OVARIOS *

Doctores **Fernando Del corral**, **José Vicente Erazo**, **Antonio Artuz** y **Carlos A. Salcedo** * *

INTRODUCCION

La terapia gonadotrópica en la mujer, se ha usado desde hace mucho tiempo en los países, europeos, poco en los Estados Unidos y menos aún en nuestro medio. A pesar de la limitación de sus indicaciones, esta medida terapéutica se ha hecho necesaria en el tratamiento de amenorreas hipogonadotrópicas, así como también en las eugonadotrópicas refractarias a otro tipo de terapia. En la misma forma se ha usado como inductora de ovulación en ciclos monofásicos.

La variedad de hormonas gonadotropas disponibles, la disparidad en su standarización biológica y las características inherentes a todas ellas por su naturaleza proteica, han hecho que esta medida terapéutica sea de difícil manejo, no exenta de complicaciones. Estas, pueden sintetizarse en: reacciones de tipo alérgico, formación de anti-hormonas, o el dramático cuadro de

hiperluteinización masiva de los ovarios si bien es cierto, que las dos primeras complicaciones pueden ser obviadas y manejadas adecuadamente, la última es generalmente impredecible, a pesar de los esquemas del tratamiento existentes, y constituye de por sí una seria complicación ginecológica que debe ser reconocida y tratada oportunamente.

El primero en llamar la atención sobre este síndrome fue Rydberg en 1942 (1) que sobre 117 casos tratados con gonadotropina sérica y coriónica anotó 12 casos con este síndrome, 11 de los cuales fueron benignos y el restante requirió laparotomía por cuadro abdominal agudo.

En los años siguientes Thaysen (2), Davis (3), Soggaard (4), Petersen (5, 6), Madsen (7) y Movin (8, 9, 10), presentan nuevos aportes a la literatura con las complicaciones obtenidas por la aplicación de gonadotropinas

* Hospital Universitario del Valle "Evaristo García", Cali.

* Hospital Universitario del Valle "Evaristo García", Cali.

* * Facultad de Medicina, Universidad del Valle, Cali.

séricas y coriónica. Gotzsche, en 1951 (11) publica el primer caso de muerte con esta terapia y años más tarde aparecen nuevos artículos (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20), todos referentes a sus complicaciones. Recientemente Dorangen (21) reúne 30 casos de la literatura mundial, señalando los peligros y la profilaxis de tales accidentes.

Nuestra experiencia en el manejo de la terapia gonadotrópica ha sido hasta el momento satisfactoria y solamente hemos tenido reacciones dérmicas de sensibilidad a la gonadotropina sérica; pero, como se nos hubiese presentado la primera complicación grave con dicha terapia, presentamos un caso de hiperluteinización masiva de los ovarios en una paciente con insuficiencia ovárica por falla ovulatoria.

Historia Clínica número 102532.

Nombre: A. A.

Fecha de Consulta: Junio 23/61.

Paciente de 21 años, virgen, raza blanca, delgada, en buen estado de desarrollo. Consultó al H. U. V. por oligomenorreas y dismenorrea.

Antecedentes Ginecológicos: Menarca 15½ años. Adrenarca 14 años. Telarca: 16 años. Ciclos: 30 x 3, cambiándose 4 a 5 paños por día sin menalgias. Desde hace 2 años presenta oligomenorreas hasta de 60 días y menalgias, obligándole esta última a la utilización de analgésicos y reposo; durante el curso de este año sus menstruaciones fueron en enero, marzo,

abril, junio 3/61, con duración de 3 a 7 días, cambiándose 6 paños por día, con dismenorrea el primer día. Ciclos de tipo monofásico.

Otros antecedentes: Sin importancia.

Revisión de sistemas: No hay datos contributivos.

Examen físico: T. A. 120/80. Pulso: 80/'. Peso: 86 libras.

Cráneo: Normal.

Organos de los sentidos: Normales.

Tórax: Senos tipo III pequeños.

Examen ginecológico: Genitales externos de nulípara. Himen íntegro. Tacto rectal: útero de tamaño normal en retroversión, móvil. Ovarios palpables normales. Recto del examen físico negativo.

LABORATORIO

Exámenes hematológicos normales.

Coprograma: tricocéfalos - Giardias.

Citología vaginal: tipo estrogénico.

Fotofluorografía: negativa.

Radiografía de cráneo: silla turca normal.

EVOLUCION Y TRATAMIENTO

Se aplicaron 20 mg por día de Progesterona sintética oral (Provera) R' durante los días 24 a 27 de julio, presentándose sangría de retiro del 6 al 9 de julio (fig. 1).

R' : Acetato de 6Alfa-Metil-17Alfa-Hidroxi-Progesterona (Upjohn).

Figura 1

Julio 10/61: Primer ciclo de terapia E. + P. (Estrógenos + Progesterona). Recibiendo hasta el 30 del mismo mes 3.75 mgr/día de estrógenos conjugados (Ayerogen) R'' y 250 mgr de Progesterona de depósito (Prolutón Depot) R''' el día 20 de julio con sangría de retiro del 1º al 3 de agosto (fig. 1).

Agosto 5/61: Segundo ciclo de terapia E. + P. (fig. 2) seguido de sangría y luego un tercer ciclo en septiembre 7/61 (fig. 3).

TEST DE RECUPERACION

La paciente se deja sin terapia, la temperatura basal continúa monofásica y no se presentó sangría espontánea.

Como las gonadotropinas urinarias se encontraran dentro de límites normales bajos (6.6 U. R. positiva 24.4 U. R. débilmente positivas) empleando el método de concentración de Bradbury (26), bioensayo de Klinefeiter (27), con diagnóstico de oligomenorrea por falla ovárica ovulatoria con eugonadotropuria, se inicia terapia gonadotrópica sérica y coriónica de acuerdo a lo recomendado por Hamblen (22).

Durante el curso de la terapia se presentaron las siguientes complicaciones: (fig. 4).

Desde diciembre 6/61 (3ª inyección de Priantín) R', inició dolor permanente sobre fosa ilíaca derecha que

R'' : Sulfato de Estrona (Ayerst U. S. A.).

R''' : Caproato de 17Alfa-Hidroxi-Progesterona (Shering A. G., Berlín).

R' : Priantín. Gonadotropina sérica (Shering A. G., Berlín).

Figura 2

Figura 3

progresivamente fue intensificándose. Al examen rectal no se encontró patología ovárica.

Diciembre 14 (2º día del Primogonyl) R" inició disuria progresiva.

Diciembre 17 (1 día más tarde de la 3ª aplicación de gonadotropina coriónica) presentó dolor severo en región sacra, náuseas y decaimiento, lo cual implicó la suspensión inmediata de la terapia.

El 18 y 19 de diciembre el dolor era agudo acompañado de vómito haciéndose necesaria la hidratación parenteral.

Diciembre 20/61: La paciente aparenta enfermedad aguda, la deambulación es lenta por el dolor que le despierta la marcha. T. A. 125/85. Pulso: 100/'. Abdomen blando, depresible, no visceromegalia, dolor a la palpación en hemi-abdomen interior, palpándose una masa quística renitente y dolorosa en fosa ilíaca derecha que asciende hasta 4 dedos por debajo del ombligo, de difícil delimitación por la presencia de ascitis.

Tacto rectal: Utero pequeño, en posición indiferente, masa quística derecha, renitente, dolorosa, de 10 x 15 cm y una masa izquierda renitente, de difícil delimitación que parece corresponder al ovario izquierdo aumentado de tamaño.

Diciembre 21: Previa hidratación parenteral, y con diagnóstico de abdomen agudo por síndrome de Luteinización masiva de ovarios por terapia gonadotrópica se practica laparotomía con los siguientes hallazgos: Líquido sero-hemático libre en cavidad peritoneal en cantidad de 800 cc, al extraerlo se encuentran dos masas correspon-

Figura 4

dientes a los ovarios aumentados de tamaño de 10 x 10 x 6. Sobre la superficie de color blanco, se aprecian múltiples quistes de 2 a 3 cm de diámetro, de color amarillo intenso, que semejan cuerpos lúteos. Algunos de ellos habían roto la superficie del ovario, dejando brechas sangrantes por estallidos múltiples. Se tomaron muestras representativas y se practicó resección en cuña de un tercio de cada ovario y punción de los quistes a tensión.

ANATOMIA PATOLOGICA

Basados en las resecciones histológicas, la paciente ovuló, a juzgar por el reciente cuerpo lúteo. Hay también evidencia que la hemorragia es proveniente de este cuerpo lúteo (fig. 5). En algunos sitios es imposible decir si todo el tejido hemorrágico luteinizado es de un solo cuerpo lúteo o de múltiples quistes foliculares luteinizados. En el estroma se observa una reacción de luteinización especialmente marcada alrededor de los vasos (fig. 6).

Figura número 5: (M61-4654) Cuerpo Luteo hemorrágico. (Hematoxilina-eosina) 115 X. Se observa la pared del Cuerpo Amarillo y el coágulo sanguíneo Central.

EVOLUCION POST-OPERATORIA

Su post-operatorio de 6 días transcurrió normalmente. Al 7º día (Dic. 27/61) presentó su primera sangría post-operatoria en forma abundante (12 paños/día) durante 5 días. En enero, febrero y marzo/62, no presentó sangría y la temperatura basal fue monofásica.

Figura número 6: (M61-4654) Ovario (Hematoxilina-eosina) -120 X - Cuerpo Amarillo (abajo derecha). El estroma presenta una reacción que lo hace semejante al cuerpo lúteo, reacción ésta especialmente alrededor de los vasos sanguíneos

sica. Desde abril en adelante sus ciclos se hicieron regulares presentando sangrías espontáneas de duración normal, con temperatura basal bifásica. Los ovarios por examen rectal se encontraron de características normales. La paciente ha aumentado de peso y se encuentra en buenas condiciones.

COMENTARIO

La terapia gonadotrópica, se ha preconizado en algunas entidades ginecológicas como son: todos los tipos de amenorrea primaria y secundaria de causa

hipofisiaria, particularmente en la amenorrea secundaria del post-parto por falla gonadotrópica selectiva, en las cuales se usan indistintamente gonadotropina sérica (G. S.) sola; gonadotropina coriónica (G. C.) sólo o su combinación. En la misma forma la G. C. se ha usado con resultados discutibles en casos de insuficiencia progestacional, aborto habitual, displasias mamarias y con alguna reserva en casos de hipopubescencia.

Cualesquiera que sea su aplicación, el carácter heterólogo de la G. S. de naturaleza equina, ha hecho que se discuta su especificidad en el género humano; y entretanto se disponga de gonadotropinas comercialmente aplicables de origen humano (F. S. H. y L. H.) será difícil valorar con alguna certidumbre su verdadera eficacia.

Conociendo la acción y naturaleza de las hormonas gonadotrópicas es de fácil comprensión el porqué pueden ocurrir en algunos casos complicaciones. Estas, como ya se ha mencionado, pueden ser de tipo alérgico particularmente con la G. S. (proteína de origen animal), o producción de anti-hormonas tanto anti-séricas como anti-coriónicas por su naturaleza proteica.

En cuanto a sus efectos sobre ovario, la acción del F. S. H. seguida de gonadotropina coriónica, produce en algunos casos por dosis excesivas o por una receptividad específica del órgano afeccionado no claramente estudiada, el síndrome de hiper-estimulación ovariana.

Probablemente por el mismo mecanismo reaccionen directamente los ovarios del síndrome de Stein Leventhal a

la aplicación de G. S. lo cual algunos utilizan como un complemento diagnóstico arriesgado para este síndrome.

Se han propuesto diversos esquemas de tratamiento (22, 23, 24, 25), con diferentes dosis y productos lo cual ha hecho que la comparación de los mismos se haga imposible por la dificultad y diversidad de standarizaciones biológicas, dosis y sistemas de aplicación. Pero a pesar de los diferentes esquemas, las complicaciones pueden presentarse y es por razón de éstas, por lo que queremos hacer énfasis, sobre la posibilidad de prevenirlas o para que una vez reconocidas sean manejadas oportuna y adecuadamente. Deben tenerse presentes en todos los casos en los cuales se piense utilizar G. S. y G. C.

Las reacciones de tipo alérgico deben ser evitadas previamente al iniciar cada curso de terapia mediante pruebas de sensibilidad intradérmica, particularmente con la G. S.; una reacción positiva local de sensibilidad, contraindica su aplicación evitando así la reacción de tipo alérgico generalizada y los casos graves con edema de la glotis y paro respiratorio.

La aparición de anti-hormonas que neutralizan el efecto gonadotrópico también deben tenerse presentes particularmente con el uso de la G. S.

Las reacciones algunas veces dramáticas por hiperluteinización, del aparato folicular, están la mayoría de las veces en relación con una dosis alta de G. S. sola y aún con G. C. sola, de una seguida de la otra o de su aplicación simultánea. Otras veces los niveles considerados fisiológicos pueden desencadenar

denar la hiper-reactividad ovariana con luteinización masiva como en el caso aquí expuesto. Esta respuesta puede presentarse con aumento moderado de ambos ovarios, formación de quistes y luteinización discreta con edema, o como un verdadero cuadro de apoplejía ovárica, aumentando considerablemente su tamaño y pudiendo alcanzar éstos como en el caso aquí ilustrado, un tamaño similar al de una cabeza fetal. Estas masas ováricas de aspecto frías, con zonas quísticas y estallidos hemorrágicos, presentan desde el punto de vista histológico, quistes de tamaño de 0.5 a 5 cms., revestidos de una membrana constituida por células luteínicas de aspecto normal. Otros quistes, por el contrario, presentan un proceso de infiltración central hemorrágica, rodeados por células luteínicas de aspecto hidrópico, contenidos dentro de una mesénquina edematosa con infiltración y necrosis de tipo hemorrágico, como en los casos presentados por Altiriba (16). Además pueden existir formaciones semejando verdaderos cuerpos lúteos, algunos no diferenciables de uno normal.

El cortejo sintomático puede ir desde una forma sub-aguda con distensión abdominal moderada, aumento discreto y doloroso del ovario, hasta el cuadro de abdomen agudo con náuseas, vómito, astenia, gran distensión abdominal, dolor sincopal, taquicardia, hipotensión, sudoración e inquietud; síntomas éstos, asociados a grandes masas ováricas con ascitis de tipo sero-hemático.

Ocasionalmente el cuadro clínico sin presentar la etapa sub-aguda se establece súbita y drásticamente en 24 o 48

horas durante el curso de terapia o poco tiempo después de finalizada.

Debido a la importancia de este cuadro, queremos esbozar dos aspectos esenciales: su profilaxis y su manejo.

PROFILAXIS

Como lo hemos anotado, las complicaciones pueden ser de tres tipos: alergia; formación de anti-hormonas; e hiper-respuesta ovárica. La primera de ellas, se evita mediante la aplicación previa de 0.1 o 0.2 cc. de gonadotropina sérica en cara anterior del antebrazo; si no hubiere reacción local de tipo alérgico puede administrarse la primera serie de terapia. Esta prueba debe ser repetida, antes de iniciar cada uno de los nuevos cursos de tratamiento, los cuales no deben comprender más de 3 ciclos, con el objeto de evitar la producción de *anti-hormonas* que inhabiliten el beneficio de la terapia gonadotrópica.

Después de administrados los 3 ciclos, debe esperarse un tiempo prudencial de 4 a 6 meses antes de reiniciar un nuevo tratamiento.

Con respecto a la hiper-respuesta ovárica cabe preguntar: a) ¿Cuál es la dosis mínima capaz de estimular un ovario? b) ¿Cuál es la dosis máxima que no debe sobrepasarse? c) ¿Cuáles son realmente las indicaciones de la terapia gonadotrópica?

De acuerdo con Beclere, dosis de 400 a 500 U. I. por inyección, son suficientes para producir una respuesta, y el promedio por ciclo no debe sobrepasar las 3.000 U. I., tanto de G. S. como

de G. C. En caso de usarse las gonadotropinas en forma simultánea, las dosis no deben exceder de las 2.500 U. I. de G. S. más 2.000 U. I. de G. C. Cuando se use únicamente G. C. la dosis total por mes no debe sobrepasar las 6.000 U. I.

Las indicaciones deben ser precisas en los tipos de amenorrea hipofisiaria hipo-hormonales, sean primarias o secundarias y en los tipos de amenorrea secundaria por insuficiencia pituitaria del post-parto, selectiva a hormonas gonadotropas. En los casos de hipopubescencia, personalmente no creemos que el uso de esta terapia esté justificado, debido a que estas pacientes pueden ser manejadas con estrógenos + progesterona y aún andrógenos, para así completar al menos cosméticamente el desarrollo. Cuando el interés primordial sea la corrección de la infertilidad, una vez rectificadas los defectos de desarrollo de los órganos afectores, puede recurrirse a la terapia gonadotrópica, siempre que la falla ovulatoria demostrada por temperatura basal, endometrio y citología vaginal, se presente con hipogonadotropuria. En los casos de displasias mamarias los resultados obtenidos por nosotros con G. C. no han sido halagadores, en cambio hemos obtenido resultados satisfactorios mediante pseudo-embarazo con el uso de los nuevos progestógenos.

Otra indicación que debe tenerse en cuenta es el uso de la G. C. en los casos de esterilidad e infertilidad por hipoplasia secretora.

Medida importante de profilaxis es el examen pélvico completo y aconse-

jable la comprobación del estado de los ovarios mediante la culdoscopia, para no incurrir en la posibilidad de someter a un ovario con policistosis de tipo Stein Leventhal a una reacción de hiper-respuesta.

TRATAMIENTO

Beclere (15) en sus observaciones, señala que la mayor parte de las complicaciones aparecidas en la literatura son debidas a la sobredosificación, y anota como las dosis medias utilizadas en los casos complicados fueron de 10.000 a 15.000 U. I. de G. S., más 10.000 U. I. de G. C.; no obstante se citan casos en los cuales, con dosis fisiológicas (13, 19, 20) se han presentado complicaciones graves de hiperlutinización masiva de ovarios. Como podemos ver, a pesar de la selección de pacientes la respuesta del ovario es impredecible, lo que implica una observación cuidadosa de cada caso, y cada paciente debe ser interrogada y cuidadosamente valorado el tamaño de los ovarios, antes de la aplicación de cada inyección de G. S. o G. C.

Cualquier manifestación (náuseas, vómitos, dolor abdominal, aumento del tamaño de los ovarios) implica la suspensión inmediata del tratamiento, reposo y observación cuidadosa de la paciente.

En ocasiones estas medidas pueden ser suficientes, pero en otras, a pesar de ellas, el cuadro evoluciona a la forma sub-aguda y aún a la aguda con su correspondiente dramatismo.

Una vez reconocida la entidad y si a pesar del reposo, en el curso de 12 horas o menos, el caso evoluciona desfavorablemente a la forma aguda debe practicarse laparotomía de urgencia de acuerdo con la gravedad de las lesiones, se procederá a castración bilateral, resección parcial de los ovarios, punción de los quistes o sutura de las brechas de ruptura.

No debe olvidarse que los casos mortales consignados en la literatura, se debieron a un retardo en la intervención.

Nosotros creemos que la ablación parcial del ovario mediante una resección amplia con punción múltiple de los quistes y suturas adecuadas de las brechas sangrantes y del sitio de la resección ovariana pueden ser suficientes en la mayoría de los casos.

SUMARIO

Se presenta un caso de hiperluteinización masiva de los ovarios por terapia gonadotrópica, en una paciente con insuficiencia ovárica por falla ovulatoria. Se analizan las indicaciones, profilaxis y manejo de la terapia gonadotrópica en la mujer.

RECONOCIMIENTO

Agradecemos al doctor Arthur T. Hertig, del Departamento de la Universidad de Harvard (EE. UU.), la revisión y comprobación patológica del material presentado. Así como también a la colaboración prestada por el Departamento de Patología de la Universidad del Valle, en especial a los doctores Pelayo Correa, Hernesto Hoffman y Nubia Aristizabal.

BIBLIOGRAFIA

1. RYDBERG E.: *Maanedskr. Prakt. Loegegorn*, 20: 45, 1942.
2. THAYSEN E. H.: *Ugeskr. Loeg*, 105: 1229, 1943.
3. DAVIS A.: *J. Obst. et Gyn. Brit. Emp.*, 51: 401, 1944.
4. SOGGAARD P. K.: *Acta Obst. Gyn. Scand.*, 24: 401, 1944.
5. PETERSEN H. C.: *Ugeskr. Loeg*, 108: 1351, 1946.
6. PETERSEN E.: *Maanedsskr. Prakt. Loegegorn*, 26: 65, 1948.
7. MADSEN V. y Cols.: *Acta Endocr.*, 2: 140, 1949.
8. MOYIN R.: *Acta Obstetr. Gynecol. Scand.*, 28: 285, 1948.
9. MOVIN R.: *Nord. Med.*, 41: 247, 1949.
10. MOVIN R.: *Nord. Med.*, 41: 268, 1949.
11. GOTZSCHE P.: Cit. por Bedere Cl. *Presse Médicale*, 68: 2: 31, 1960.
12. BODDAERT J. y Cols.: *Bull. Soc. Roy. Belge Gyn. et Obst.* 26: 4, 1956.
13. SCHOCKAERT J. A. y Cols.: *Bull. Soc. Roy. Belge Gyn. et Obst.* 26: 4, 1956.
14. VANDIEST ET DE BAST.: *Bruxelles Medical*, 38, 40: 1636-1642, 1958.
15. BECLERE CL.: *Presse Médicale*, 68, 2, 31, 1960.
16. ALTIRRIBA J. ESTEBAN: *Revue Française de Gynécologie et d'Obstetrique* N° 7-8, 55-563, 1961.

17. REYMOND J. C. y Cols.: **Presse Médicale**, 67: 1637, 1959.
18. DI PAOLA G. y LELIO M.: **Obst. Gynec. Lat. Am.** V. 12: 490, 1949.
19. EZES M. H.: **Bull Fed. Soc. Ginec.** 380, Abril 4, 1957.
20. COMBES-HAMELLE A.: **Arch. Frac. Pediat.** V. 15, 101, 1958.
21. DORANGEN P.: **Concours Méd.** V. 83, 3157, 1961.
22. HAMBLEN E. Comunicación personal a uno de nosotros (F. Del C.) Duke University Medical Center, Durham, N. C. (U. S. A.) 1959.
23. GEMZEL C. A.: **Clin. Endoc. and Metab.** 18: 1333, Dic. 1958.
24. ISRAEL L.: **Diagnosis and Treatment of Menstrual Disorders and Sterility**. Fourth Edition. Edit. by Poul B. Hoeber, Oct. 1959.
25. RIDBERG E.: Cit. por Combes, Hamelle A.: **Arch. Frac. Pediat.** V. 15, 101: 1958.
26. BRADBORY: **Proc. Soc. Exper. Biol. Am.** 71: 228, 1949.
27. KLINEFELTER - ALBRIGHT J.: **Ch. Endo.** 3: 529, 1943.