

Pleuropatía secundaria a inductores de la ovulación

Pleuropathy secondary to ovulation inducers

Sergio Fernández García^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4923-1526>

Kenia Rodríguez Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9972-3687>

Suselys Boffill Carbó¹ <https://orcid.org/0000-0002-3091-9670>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: fernandez.sergito1976@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Se denomina derrame pleural al acúmulo de líquido en el espacio pleural por encima de 5 y 15 mL en un hemitórax. Diferentes etiologías son las responsables de su aparición, pero un grupo estas están dadas por la etiología medicamentosa. El síndrome de hiperestimulación ovárica constituye una complicación secundaria al uso de la terapia con inductores de la ovulación. Es poco conocida en la literatura médica la asociación del tratamiento con inductores de la ovulación en la génesis del derrame pleural.

Objetivo: Revisar los aspectos clínico-fisiopatológicos más importantes reportados sobre la pleuresía en el síndrome de hiperestimulación ovárica.

Desarrollo: Se realizó una revisión a propósito de un caso clínico de una paciente de 34 años de edad con antecedentes de salud, seguida en consulta de fertilidad, a la cual se le aplicó tratamiento con citrato de clomifeno y desarrolló un síndrome de hiperestimulación ovárica moderado e inmediato, cuya expresión clínica fue un derrame pleural derecho de moderada cuantía. La pleuresía es poco frecuente, depende de la predisposición genética individual de la paciente y la susceptibilidad a los medicamentos; la incidencia varía entre 0,6 y 10 %. Se han descrito diferentes factores de riesgo de presentarlo, aunque cualquier mujer sometida a estos tratamientos lo puede desarrollar. El tratamiento es sintomático restituyendo el volumen intravascular con la administración de cristaloides y/o albúmina.

Conclusiones: La asociación del síndrome de hiperestimulación ovárica y la pleuropatía secundaria al tratamiento con citrato de clomifeno no es frecuente.

Palabras clave: derrame pleural; hiperestimulación ovárica; inductores de la ovulación.

ABSTRACT

Introduction: Pleural effusion is called the accumulation of fluid in the pleural space above 5 and 15 mL in a hemithorax. Different etiologies are responsible for its appearance but a group of them are given by drug etiology. Ovarian hyperstimulation syndrome is a secondary complication to the use of ovulation inducer therapy. The association of treatment with ovulation inducers in the genesis of pleural effusion is little known in the medical literature.

Objective: To review the most important clinical-pathophysiological aspects reported on pleurisy in ovarian hyperstimulation syndrome.

Methods: A review was carried out on the purpose of a clinical case of a 34-year-old patient with a medical history, followed in a fertility consultation. She was treated with clomiphene citrate and she developed an immediate moderate ovarian hyperstimulation syndrome. The clinical expression was a moderate right pleural effusion. Pleurisy is rare. It depends on the individual genetic predisposition of the patient and the susceptibility to drugs; the incidence varies between 0.6 and 10%. Different risk factors have been described, although any woman subjected to these treatments can develop it. Treatment is symptomatic, restoring the intravascular volume with the administration of crystalloids and / or albumin.

Conclusions: The association of ovarian hyperstimulation syndrome and pleuropathy secondary to treatment with clomiphene citrate is not frequent.

Keywords: pleural effusion; ovarian hyperstimulation; inducers of ovulation.

Recibido: 12/06/2020

Aprobado: 22/06/2020

Introducción

La pleura es una estructura de origen mesodérmico que consta de dos capas, denominadas visceral y parietal. Ambas hojas pleurales se unen en la raíz pulmonar y dejan entre sí un espacio denominado espacio pleural. Su estructura histológica está constituida por una sola capa de células mesoteliales apoyada en una lámina basal, y por debajo varias capas conectivas que contienen vasos sanguíneos y linfáticos.^(1,2)

La vascularización de la pleura parietal y visceral corresponde a la circulación sistémica, mientras que el drenaje venoso se produce, en la pleura visceral, por las venas pulmonares y bronquiales y, en la pleura parietal, por las venas ácigos y mamarias internas. El drenaje linfático de la pleura se inicia en las denominadas lagunas submesoteliales.^(3,4)

Existe un proceso continuo de filtración de líquido desde el capilar al espacio subpleural, y de ahí a la cavidad pleural, que depende del balance de presiones hidrostáticas y coloidosmóticas en ambos espacios, de acuerdo con la ley de Starling, y de la permeabilidad de las membranas capilar y mesotelial. La absorción del contenido pleural ocurre en la pleura parietal debido a su red linfática, capaz de crear una presión subatmosférica gracias a la contracción de su musculatura lisa y a los movimientos respiratorios.^(5,6) El poder de absorción es superior al de filtración, por lo que en condiciones fisiológicas, la pleura es un espacio virtual ocupado por una mínima cantidad de líquido (entre 5 y 15 mL en cada hemitórax) que facilita el desplazamiento y la lubricación de las dos hojas pleurales que delimitan la cavidad pleural, por tanto se denomina derrame pleural al acúmulo de líquido en el espacio pleural por encima de estos valores.^(7,8)

Diferentes etiologías son las responsables de la aparición de los derrames pleurales, la causa medicamentosa, es menor a 5 %, por lo que en ocasiones no se diagnostica adecuadamente. Las drogas a las que más se atribuye su aparición son fundamentalmente la nitrofurantoína (que puede provocar cuadros agudos -los más frecuentes-, subagudos y crónicos), amiodarona (en general en relación con altas dosis), metotrexato, minoxidilo, bromocriptina, el uso de citrato de clomifeno es una causa rara dentro de este grupo. Por lo general esta afección pleural viene acompañada de la producción de neumonitis agudas por hipersensibilidad y en la mayoría de los casos, la enfermedad mejora con la supresión del fármaco implicado.^(9,10)

En la actualidad, en nuestro país se ha venido ampliando un programa encaminado al desarrollo de la familia y su descendencia, por lo que se ha acudido al uso de medicamentos asociados a las técnicas de fertilización asistida, dentro de los cuales se encuentran los inductores de la ovulación. Estos incluyen los medicamentos antiestrógenos (el ejemplo más usado es el citrato de clomifeno), las gonadotropinas puras y recombinantes, los análogos y antagonistas de la GnRh (factor estimulador de la liberación de gonadotropinas) y los inhibidores de la aromatasa.^(11,12,13)

El uso de estos esquemas terapéuticos también puede ser responsable de la aparición de derrames pleurales. Por ser una complicación poco frecuente del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) el objetivo de esta investigación fue revisar los aspectos clínico-fisiopatológicos más importantes reportados sobre la pleuresía en este síndrome.

Desarrollo

Se trata de una paciente femenina, de 34 años de edad, de la raza blanca, de profesión ama de casa, con antecedentes de salud, que recibió tratamiento para inducción de la ovulación con citrato de clomifeno y dos días después, comenzó con dolor abdominal ligero, localizado en hipogastrio, que alivió poco con el reposo, disnea grado II de la clasificación MRC (Escala de disnea de la Medical Research Council)⁽¹⁴⁾ y dolor torácico en plano lateral derecho con irradiación centro posterior de moderada intensidad.

Datos de interés al examen físico: Aparato respiratorio: tórax simétrico que sigue los movimientos respiratorios, no polipnea, no cianosis, ni uso de la musculatura respiratoria. Frecuencia respiratoria: 18/min, saturación de oxígeno 98 %, expansibilidad torácica disminuida hacia la base derecha, vibraciones vocales abolidas en los 2/3 inferiores del hemitórax derecho en planos posterior y lateral, murmullo vesicular abolido en igual localización sin estertores. Abdomen: Plano, que sigue los movimientos respiratorios, blando, fácilmente depresible, doloroso a la palpación profunda a nivel de hemiabdomen inferior de forma difusa, maniobra de Tarral positiva. Por los antecedentes de la paciente de ser tratada con inductores de la ovulación, la sintomatología clínica y los hallazgos al examen físico se sospechó la presencia de una pleuropatía de etiología medicamentosa, por citrato de clomifeno. Se le realizó radiografía de tórax en vista frontal y lateral derecha que evidenciaron la presencia de derrame pleural libre de mediana cuantía que ocupaba los 2/3 inferiores del hemitórax derecho. La ecografía abdominal mostró discreta presencia de líquido libre en el espacio subdiafragmático derecho e interasas .y ovarios aumentados de tamaño con diámetro mayor superior a los 14 cm el derecho y 12 cm el izquierdo. La ecografía transvaginal mostró imágenes anecogénicas, menores de 10 mm y otras entre 11 y 12 mm características de folículos antrales con presencia de colección en el fondo de saco de Douglas con densidades diferentes (sangre y/o líquido). Existe un folículo de 14 mm de diámetro con una capa fina de aspecto vascular que lo rodea que se conoce como corona de fuego muy patognomónico de la entidad en estudio.

Se toman medidas generales; se orienta acostar en decúbito lateral derecho, se canaliza vena periférica y se trata según protocolo establecido con hidratación parenteral, albúmina humana, progesterona, furosemida, analgésicos. Se realizó vigilancia clínica imagenológica de cualquier signo de alarma en los días previos a su egreso con una evolución satisfactoria.

Se mantuvo ingresada por 7 días con una respuesta terapéutica favorable, con mejoría de la sintomatología clínica, de los estudios bioquímicos e imagenológicos. Se egresa con ausencia de derrame pleural y de colecciones líquidas en el chequeo ultrasonográfico con seguimiento especializado por consulta de ginecobstetricia, endocrinología y neumología a los 15 días del egreso. Se concluye el caso como un derrame pleural derecho de mediana cuantía como expresión clínica de una hiperestimulación ovárica grave.

Discusión

La prevalencia estimada del derrame pleural en el mundo es alta. En México se registra la aparición de 400 casos por cada 100 000 habitantes al año⁽¹⁾ y en Estados Unidos la incidencia es de 1 millón de casos al año.⁽²⁾ Datos centrados en España refieren que alrededor de 10 % de los enfermos que ingresan en instituciones hospitalarias lo hacen por derrame pleural.⁽⁴⁾ En Cuba no se han realizado estudios estadísticos que permitan evaluar la incidencia y prevalencia del derrame pleural, sea cual sea su etiología.

Los derrames de causa medicamentosa por su parte son poco frecuentes, tienen una incidencia por debajo de 5 %, donde se agrupan fundamentalmente algunos antimicrobianos, inmunosupresores, agonistas dopaminérgicos y antiarrítmicos. Es poco conocida en la literatura médica revisada las pleuropatías secundarias al uso de medicamentos inductores de la ovulación. El SHO es una complicación poco frecuente del tratamiento con inductores, con una incidencia estimada por debajo de 10 %.⁽¹⁵⁾

Existen múltiples mecanismos que explican la génesis de los derrames pleurales, en particular son dos los que se describen como productores de los de etiología medicamentosa; en primer lugar por aumento de la permeabilidad de los capilares pleurales y del mesotelio, éste es un mecanismo común de derrame pleural exudativo, se debe a inflamación pleural y en segundo lugar el líquido acumulado en el peritoneo de los enfermos con ascitis puede pasar a la cavidad pleural a través de pequeñas aberturas en el diafragma, denominadas poros de Kohn.⁽¹⁰⁾ Llama la atención que en el caso que nos ocupa el líquido en el peritoneo fue escaso.

El SHO constituye una complicación que puede amenazar la vida de las pacientes sometidas al uso de la terapia con inductores de la ovulación. Es una enfermedad poco frecuente, que depende de la predisposición genética individual del paciente y la susceptibilidad a los medicamentos; la incidencia varía entre 0,6 % y 10%. Se han descrito diferentes factores de riesgo de presentar un SHO, aunque cabe destacar que cualquier mujer sometida a estos tratamientos lo puede desarrollar, dentro de ellos se incluyen: edad joven (sobre todo menores de 30 años, ya que responden más a las gonadotropinas por una mayor densidad de receptores y más números de folículos susceptibles a responder), la delgadez, antecedentes de Síndrome de ovarios poliquísticos, ya que el hiperandrogenismo, el hiperinsulinismo y el cociente LH/FSH > 2 son condiciones que predisponen a la aparición del cuadro. Los antecedentes personales de manifestaciones alérgicas, niveles de estradiol sérico muy elevado o elevación rápida de los niveles de este, mayor del 75 % del día anterior o niveles por encima a 2,500 pg/mL y la presencia de cuadros previos de hiperestimulación.^(11,12,13)

La fisiopatología de este se desarrolla en presencia de HCG (gonadotropina coriónica humana) que produce aumento de la permeabilidad capilar dado por el paso de sustancias vasoactivas potentes que se estimulan durante su desarrollo. El principal agente es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) de origen folicular, aunque también se han implicado otros agentes, como las interleukinas 1 y 6, factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF 1), sistema renina/angiotensina 2, prostaglandinas, la histamina, las activadoras del plasminógeno, estrógenos y progesterona.^(11,16) Estos mediadores se liberan tras la luteinización masiva de los folículos provocada por la HCG. El aumento de la permeabilidad capilar induce el paso de líquidos y proteínas del espacio intravascular al tercer espacio provocando depleción del volumen intravascular.⁽¹²⁾ El VEGF folicular tiene tres acciones principales que favorecen el aumento de la permeabilidad capilar: es un potente promotor de la neoangiogénesis, altera la funcionalidad e integridad de la pared vascular y por último, altera las uniones intercelulares induciendo cambios en la fibra de actina.⁽¹⁷⁾ Su expresión clínica depende de la magnitud con que se presenten los síntomas, se clasifica en ligero que incluye trastornos intestinales, discreto dolor en hemiabdomen inferior que puede acompañarse o no de distensión abdominal; moderado y severo, en este último se recogen síntomas como aumento rápido de peso, ascitis que cabalga hacia la tensión, inestabilidad hemodinámica, dificultad respiratoria, oliguria progresiva y anomalías analíticas que van desde la hemoconcentración, leucocitosis, hiponatremia, hiperpotasemia, alteración de las enzimas hepáticas e incremento de la creatinina; la incidencia del SHO moderado y grave ocurre solamente entre el 0,5- 2 %. Se clasifica además según el momento de aparición en inmediato (primeras 72 h), mediato (hasta 7 días) y tardío (hasta 30 días).⁽¹⁸⁾ Las complicaciones más temidas son: la insuficiencia renal aguda, la hemorragia por rotura ovárica, el síndrome de distress respiratorio del adulto y el tromboembolismo pulmonar. Estas 2 últimas responsables de la muerte.⁽¹⁸⁾

El tratamiento es sintomático restituyendo el volumen intravascular con la administración de cristaloides y/o albúmina fundamentalmente, para evitar así sus posibles complicaciones. El SHO es un proceso autolimitado y en ausencia de gestación la paciente retorna a la normalidad con la aparición de la menstruación; en caso de que se produzca el embarazo los síntomas pueden seguir durante pocas semanas.^(19,20)

El empleo de tratamiento de inducción de la ovulación es una técnica cuyo uso se ha incrementado en los últimos años en Cuba. Los medicamentos utilizados son el grupo etiológico más pequeño dentro de las causas de derrame pleural y el mismo no se contempla en las normas de Neumología

para su tratamiento. La asociación del síndrome de hiperestimulación ovárica y la pleuropatía secundaria al tratamiento con citrato de clomifeno no es frecuente.

Referencias bibliográficas

1. Morales Gómez J, Narvaez Porras, Salazar Lezama, Martínez Murillo. Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. IMSS, 2016[acced10/05/2020]:8. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx>
2. Richard W, Light MD. Approach to the patient. Pleural disease. 5th Edition Lippincott Williams & Wilkins, 2017. Pp:109-119. Disponible en: <https://books.google.com> cu
3. Sahn SA. The value of pleural fluid analysis. Am J Med Sci. 2011;335:7-15. Disponible en: <https://books.google.com> cu
4. Villena Garrido V. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Arch Bronconeumología. 2005[acceso: 02/06/2020];50(6):235-49. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org>
5. Rodríguez Panadero F. Enfermedades de la pleura. En: Patología Pleural. España. Elsevier. 2016[acceso: 17/02/2018]. Cap.80. Disponible en: <http://www.google.com> cu
6. Curtney Broaddus V, Light Richard W. Pleural effusion Disorders of the pleura. En Clinical Respiratory Medicine. 2016[acceso: 03/05/2017]:1396-1424e10. Disponible en: <http://www.google.com>
7. Pérez Rodríguez E, Barrios Barreto D, Golero Rivera C. Protocolo diagnóstico del Derrame Pleural. Medicine. 2014[acceso: 22/02/2018]:11(68). [http://doi.org/10.1016/S0304-5412\(14\)](http://doi.org/10.1016/S0304-5412(14))
8. Castelló González M, Hernández Moore E, Delgado Marín N, Bueno Rodríguez JC. Posibilidades diagnósticas y terapéuticas en pacientes con derrame pleural complicado. AMC. 2014[acceso: 22/05/2014];17(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552013000300014
9. Michavilla A, Álvarez MA, Álvarez Fernández JA, Álvarez Márquez E. Principios de urgencias, emergencias y cuidados clínicos. Cap 26. Patología Pleural. 2017[acceso: 14/02/2017]. Disponible en: <http://www.tratado.uninet.edu>
10. Oyonarte MW. Enfoque diagnóstico en el paciente con derrame pleural. Rev Med Clin Condes. 2015[acceso: 22/12/2017];26(3). Disponible en: <https://www.clinicalkey.es>
11. Olivennes F, Cunha- Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonist in ovarian stimulation. Hum Reprod Update. 2018;8:279-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
12. Levinsohn- Tavor O, Friedler S, Schachter M, Raziell A, Strassburguer D, Ron- El R. Coasting- what is the best formula? Hum Reprod. 2016[acceso: 14/02/2017];18:937-40. Disponible en: <http://academic.oup.com>
13. Ulug U, Ben-Shlomo I, Bahceci M. Predictors of success during the coasting period in high-responder patients undergoing controlled ovarian stimulation for assisted conception. Fertil Steril. 2014[acceso: 14/02/2017];82:338-42. Disponible en: <https://books.google.com> cu
14. Fletcher CM, Elmes PC, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. B.M.J. 2008[acceso: 14/02/2017];2:241-243. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
15. Mayordomo Almendros M, Lillo M, Baquero Cano M. Incremento de la incidencia de los derrames pleurales en el Área de Salud de Albacete: Revisión de 12. Rev esp pediatr.(Ed impr.). 2015[acceso: 14/02/2017];66(6):344-49. Disponible en: <https://medes.com>
16. Hakani L, Mitri A. Un estudio clínico de la efusión diagnóstica del interferón gamma y la Adenosina desaminasa en el derrame pleural en el derrame pleural exudativo. 2016;3(2). <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam>

17. García de GR, Oliver Saes P, Merino González A, Valcárcel Piedras G, Guillen Campuzano E, Arellano Rodrigo E, *et al.* Magnitudes biológicas que tiene interés medir de modo urgente. Rev. Lab Clin. 2017[acceso: 17/02/2017];308. <http://dx.doi.org/10.1016/j.labcli.2016.12.001>
18. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org: Committee of American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate an severe ovarian hyperstimulation: a guideline. Fertil Steril. 2016[acceso: 14/02/2017];106(7):1634-47. <https://doi:10.1016/j.fertnstster.2016.08.048.Epub2016Sep24.PMID:27678032>
19. Kol S, Lewit N, Itskovitz- Eldor J. Ovarian hyperstimulation: effects of GnRH analogues. Ovarian hyperstimulation syndrome after using gonadotrophin- releasing hormone analogue as a trigger of ovulation: causes and implications. Hum Reprod 2016[acceso: 14/02/2017];11:1143-4. Disponible en: <https://www.sefertilidad.net>
20. Porcel JM. Utilidad diagnóstica del recuento leucocitario total y diferencial del líquido pleural. Rev Clin Esp. 2017[acceso: 16/02/2017];1354. <http://doi.org/10.1016/J.rce.2017.01.003>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Sergio Fernández García: Idea original, redacción y revisión final del artículo para su publicación.

Kenia Rodríguez Martínez: Redacción y revisión final del artículo para su publicación.

Suselys Boffill Carbó: Revisión de la bibliografía.