

TROMBOSIS YUGULAR INTERNA BILATERAL ASOCIADA A TROMBOFILIA DESPUES DE LA INDUCCION OVARICA POR INFERTILIDAD

FERNANDO VAZQUEZ¹, DIANA PENCHASKY², INES DE LA PARRA³, ASTRID PAVLOVSKY¹, YOLANDA ADAMCZUK⁴

¹Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires; ²Sección de Hematología y ³Servicio de Ginecología, Hospital Italiano; ⁴Laboratorio de Hematología, Fundación Favaloro, Buenos Aires

Resumen Los eventos tromboembólicos son complicaciones poco frecuentes del tratamiento hormonal de la infertilidad y generalmente están asociados al síndrome de hiperestimulación ovárico (SHO). La trombosis venosa yugular es infrecuente y ante su presencia se debería sospechar la existencia de algún factor predisponente. Describimos una paciente de 31 años, sin antecedentes de importancia, no fumadora, a la cual se le realizó un único ciclo de estimulación hormonal para fertilización *in vitro* por esterilidad primaria con factor masculino. Durante la octava semana de embarazo gemelar desarrolló una trombosis yugular interna bilateral, en ausencia de SHO u otros factores predisponentes aparentes. En la evaluación para trombofilia se detectó la presencia del Factor V Leiden y la mutación del gen de la protrombina G 20210, que junto con el estímulo hormonal, se interpretaron como los factores predisponentes. Se anticoaguló con heparina de bajo peso molecular. No está recomendado el rastreo sistemático de trombofilia antes del tratamiento hormonal, pero podría ser considerado en pacientes de alto riesgo o en quienes desarrollan trombosis en ausencia de un factor predisponente claro.

Palabras clave: trombofilia, trombosis, trombosis yugular, fertilización *in vitro*

Abstract *Bilateral internal jugular thrombosis associated with thrombophilia after ovarian induction for infertility.* Thromboembolic events are an infrequent complication of hormonal treatment for infertility and are generally related to the hyperstimulated ovarian syndrome (HOS). Jugular vein thrombosis is an unusual site of thrombosis and when present one should look for a predisposing factor. We describe a 31-year-old woman, with no previous medical history, non-smoker, who received a single cycle of hormonal stimulation for *in vitro* fertilisation due to primary infertility. During her eighth week of a twin pregnancy, she consulted the emergency room where the diagnosis of bilateral jugular thrombosis was confirmed, in absence of HOS or any known predisposing factor. In subsequent studies, the presence of Factor V Leyden and a mutation of G 20210 prothrombin were found. These, in association to the hormonal stimulus, were considered the risk factors. She received anticoagulation treatment with low molecular weight heparin. Screening tests for thrombophilias before hormonal treatment is not recommended, but one could consider this possibility in high-risk patients or in those who develop thrombosis in the absence of any predisposing factors.

Key words: thrombophilia, infertility, thrombosis, jugular vein thrombosis, *in vitro* fertilization

Los eventos tromboembólicos son complicaciones infrecuentes pero muy serias de la inducción ovárica para fertilización *in vitro* (FIV) por infertilidad.

La complicación trombótica se encuentra descrita en pacientes que han desarrollado un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) después del estímulo ovárico con gonadotrofinas¹.

Las formas severas del SHO cursan con hipercoagulabilidad e infrecuentemente pueden complicarse con eventos trombóticos². Aunque no se conocen con certeza

los mecanismos responsables, existen informes de alteraciones en los factores de la coagulación y hemoconcentración^{1, 3}.

La trombosis venosa yugular era una complicación severa de infecciones de la cabeza y el cuello en la era preantibiótica. En la actualidad, se asocia al uso de catéteres venosos, drogadicción endovenosa, compresión extrínseca por tumores o como síndrome paraneoplásico (síndrome de Trousseau).

Existen escasos informes de trombosis yugular como complicación de la inducción ovárica para FIV, siempre asociados a SHO³⁻⁷.

Se describe una paciente con trombosis yugular interna bilateral (TYIB) asociada al tratamiento hormonal para inducción ovárica por infertilidad, en ausencia de SHO.

Recibido: 18-X-2001

Aceptado: 14-V-2002

Dirección postal: Dr. Fernando Vázquez. Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450, 1181 Buenos Aires, Argentina.

Tel: (54-11) 4959-0200

e-mail: fjavazquez@intramed.net.ar

Caso clínico

Paciente de 31 años no fumadora sin antecedentes patológicos propios ni familiares de importancia. Se le indicó una FIV por presentar esterilidad primaria de dos años, con factor masculino. La técnica realizada fue inseminación intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

Se indicó gonadotrofinas recombinantes (Gonal F[®]) para la inducción. Se realizó la punción para el ICSI sin complicaciones y tres días después se realizó la transferencia de cinco embriones, haciendo un apoyo de fase lútea con progesterona oleosa intramuscular, en una dosis de 100 mg por día, que se mantuvo hasta la semana doce de embarazo.

En una ecografía transvaginal se constató un embarazo gemelar. Durante la octava semana de embarazo la paciente presentó dolor, edema y calor en el cuello, a predominio derecho, que no cedió con analgésicos, por lo cual decidió consultar.

Al examen físico presentaba edema, calor local e ingurgitación yugular 3/3 bilateral.

Todos los parámetros del laboratorio de rutina (hemograma y bioquímica) y la radiografía de tórax y el ECG fueron normales.

Ante la sospecha diagnóstica de TYIB se realizó una ecografía doppler de venas del cuello que la confirmó.

Una ecografía ginecológica evidenció dos sacos gestacionales con embriones con cinética cardíaca positiva, sin evidencia de hematomas, con útero y anexos normales.

Se inició anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. A las 48 horas de tratamiento la paciente se encontraba asintomática.

Debido a la ausencia de factores predisponentes evidentes se solicitaron estudios completos de la coagulación para confirmar la sospecha de una trombofilia.

Los datos positivos de esta evaluación fueron la detección del factor V Leiden heterocigota y la presencia del alelo A del gen de la protrombina 20210 en forma heterocigota.

El tratamiento anticoagulante se mantuvo durante todo el embarazo y puerperio sin complicaciones.

Un nuevo ecodoppler demostró la resolución *ad integrum* de la permeabilidad de los vasos del cuello.

Durante el transcurso del primer trimestre se produjo la muerte y reabsorción completa de uno de los fetos. El otro feto nació por cesárea sano y sin complicaciones en la semana 36.

Discusión

Si bien los pacientes con estados protrombóticos pueden presentar trombosis en sitios habituales, la trombofilia debe ser sospechada ante la presencia de trombosis en sitios inusuales, severas o recurrentes, en pacientes menores de 45 años y sin factores predisponentes, en aquellas con antecedentes de abortos a repetición o con retraso del crecimiento intrauterino y en los que tienen antecedentes familiares de eventos trombóticos⁸.

Antiguamente, la búsqueda de trombofilia sólo detectaba alteraciones en 10 a 20% de los pacientes en los cuales se la sospechaba. Sin embargo, desde el descubrimiento de la resistencia a la proteína C activada en 1993 y la descripción del alelo 20210 A en el gen de la protrombina, varias alteraciones que causan trombofilia han sido descritas, permitiendo que la misma pueda ser confirmada en la mayoría de los casos.

En esta paciente se detectaron dos alteraciones concomitantes, el factor V Leiden y la mutación del gen de la protrombina 20210, que asociados al tratamiento hormonal y al propio embarazo fueron los factores predisponentes para la TYIB y tal vez para la muerte de uno de los fetos⁸.

El SHO es una complicación descrita asociada al tratamiento de estimulación ovárica para FIV. La forma severa de esta complicación es poco frecuente (0.1 a 2%) pero se asocia a hipercoagulabilidad y fenómenos trombóticos venosos o arteriales después de estos tratamientos.

No se conoce con exactitud el mecanismo responsable que predispone a la trombosis en presencia del SHO, pero se postulan como posibles contribuyentes a la hemoconcentración y al hiperestrogenismo, el cual a su vez causaría trombocitosis, aumento del fibrinógeno y del factor V.

Por otro lado, los estrógenos podrían alterar la permeabilidad capilar y el tono de las arteriolas.

Hay escasos informes de TYIB en mujeres sometidas a tratamiento hormonal por infertilidad. En casi todas las descripciones las trombosis se desarrollaron en el contexto de un SHO, a veces coexistiendo con otros factores predisponentes. Existe un informe de tres pacientes que padecieron eventos trombóticos sin SHO, pero en ninguno de los casos presentaron TYIB⁸.

La paciente que se presenta no tuvo características clínicas, ecográficas ni de laboratorio compatibles con SHO, lo cual hace a este caso muy original.

Si bien el embarazo, puerperio y el tratamiento hormonal están descritos como factores predisponentes para eventos trombóticos, es poco frecuente que sean la única causa y el riesgo se incrementa aún más en presencia de trombofilia.

Por este motivo, ante la presencia de trombosis durante el embarazo, después de una estimulación ovárica, sería recomendable realizar una evaluación de trombofilia para detectar otros factores predisponentes.

En la actualidad, debido a la baja incidencia de eventos trombóticos en las pacientes sometidas a estimulación hormonal por infertilidad, no está recomendado realizarles rastreo sistemático de trombofilia; sin embargo, debido a su potencial gravedad, debería ser sospechado y descartado en las pacientes consideradas de alto riesgo (eventos trombóticos previos o abortos repetidos durante el primer trimestre sin causa aparente).

Bibliografía

1. Arousseau MH, Samama MM, Belhassen A, Herve F, Hugues JN. Risk of thromboembolism in relation to an in-vitro fertilization programme: three case reports. *Hum Reprod* 1995; 10: 94-7.

2. Fournier N, Surrey E, Krin J. Internal jugular vein thrombosis after ovulation induction with gonadotropins. *Fertil and Steril* 1991; 56: 354-6.
3. Moutos D, Miller M, Mahadevan M. Bilateral internal jugular vein thrombosis complicating severe ovarian hyperstimulation syndrome after prophylactic albumin administration. *Fertil and Steril* 1997; 68: 174-6.
4. Hignett M, Spence JE, Claman. Internal jugular vein thrombosis: a late complication of ovarian hyperstimulation syndrome despite mini-dose heparin prophylaxis. *Hum Reprod* 1995; 10: 3121-3.
5. Ellis M, Ben Nun I, Rathaus V, Werner M, Shenkman L. Internal jugular vein thrombosis in patients with hyperstimulation syndrome. *Fertil and Steril* 1998; 69: 140-2.
6. Horstkamp B, Lubke M, Kentenich H, Riess H, Buscher U, Lichtenegger W. Internal jugular vein thrombosis caused by resistance to activated protein C as a complication of ovarian hyperstimulation after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1996; 11: 280-2.
7. Schanzer A, Rockman CB, Jacobowitz GR, Riles TS. Internal jugular vein thrombosis in association with the ovarian hyperstimulation syndrome. *J Vasc Surg* 2000; 31: 815-8.
8. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1222-31.

En esta virtud me he contrahido á meditar sobre esta materia con toda circunspección, y despues de haber conuinado muchas circunstancias corroborativas, no trepido en concluir que la prevalencia de la apoplegia es debida en gran parte á *la introduccion del uso de las corbatas*. Esta observacion aparecerá menos extraordinaria, así que recordemos un hecho, y es que este aumento á nuestro vestido no fue adoptado hasta el siglo 16 anteriormente a cuya época el estrago de la apoplegia era tan solo como uno á tres, comparado con lo presente (*). [...].

Yo veo ademas apoyada la probabilidad de mi observacion en la circunstancia de ser las mugeres menos atacadas de la apoplegia que el sexo opuesto, á pesar de que la naturaleza de su economia las expone mucho mas á esta enfermedad. No hallamos para esto otra razon sino que ellas llevan sus cuellos libres de las sofocantes ligaduras que nosotros, y por consiguiente es menor entre ellas la proporcion de las muertes repentinas. [...] *Glasgow Herald* noviembre 4, 1822.

(*). *Notese bien este periodo y se verá su relación con la estadística. Así los trabajos estadísticos llevados a su mayor exactitud, son de una utilidad inmensa no solamente para la época en que se escriben, sino hasta en las mas distantes.*

Medicina. Dolores de cabeza y apoplegia. *Extractado de una obra de medicina, intitulada, el Labrador sobre dolores de cabeza & c.*, En "La Abeja Argentina", Nº 12, 15 de marzo de 1823, p 108-109. Tomado de la reproducción simil tipográfica de la Biblioteca de Mayo, tomo VI, Senado de la Nación, Buenos Aires, 1960, p 5597.

["La Abeja Argentina" fue la primera revista argentina; era mensual y órgano de la Sociedad Literaria. El primer número apareció el 15 de abril de 1822, el último —el décimo quinto— el 15 de julio de 1823. Este periódico estaba dedicado a "objetos políticos, científicos, y de industria, y contendrá, además traducciones selectas, los descubrimientos recientes de los pueblos civilizados; las observaciones meteorológicas del país; las medidas sobre la constitución de los años, de las estaciones, y un resumen de las enfermedades de cada mes; un sumario de los adelantamientos de la provincia." **JAB**]