

Universitat de València

Facultat de Medicina i Odontologia  
Departamento de Pediatria, Obstetricia y  
Ginecología



**ULTRASONIDOS DE ALTA DENSIDAD Y DEFINICIÓN  
EN TIEMPO REAL (HDLive US) EN GINECOLOGÍA Y  
REPRODUCCIÓN**

**TESIS DOCTORAL** presentada por

MARÍA JOSÉ FERNÁNDEZ RAMÍREZ, licenciada en  
Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia

para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía

**Dirigida por:**

**Prof. Fernando Bonilla-Musoles**

**Prof. Francisco Raga Baixauli**

**Prof. Francisco Bonilla Bartret**

**Septiembre 2013**



**FERNANDO MARIA BONILLA-MUSOLES.** Doctor en Medicina y Catedrático del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de Valencia

CERTIFICO QUE:

El trabajo de tesis doctoral titulado

**ULTRASONIDOS DE ALTA DENSIDAD Y DEFINICIÓN EN TIEMPO REAL (HDLive US) EN GINECOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN**

ha sido realizado íntegramente, bajo mi dirección, compartida con los Profs. Dr. FRANCISCO RAGA BAIXAULÍ y FRANCISCO BONILLA BARTRET en este departamento por doña MARÍA JOSÉ FERNÁNDEZ RAMÍREZ, para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía y que reúne las condiciones necesarias, para ser defendida públicamente ante la comisión correspondiente

**Prof F. Bonilla- Musoles**

**Valencia, Septiembre 2013**



**FRANCISCO RAGA BAIXAULI.** Doctor en Medicina y Profesor Asociado  
Médico del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la  
Facultad de Medicina de Valencia

CERTIFICO QUE:

El trabajo de tesis doctoral titulado

**ULTRASONIDOS DE ALTA DENSIDAD Y DEFINICIÓN EN TIEMPO REAL  
(HDLive US) EN GINECOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN**

ha sido realizado íntegramente, bajo mi dirección, compartida con los Profs. Dr.  
FRANCISCO BONILLA BARTRET y FERNANDO BONILLA-MUSOLES en  
este departamento por doña MARÍA JOSÉ FERNÁNDEZ RAMÍREZ, para optar  
al título de Doctor en Medicina y Cirugía y que reúne las condiciones  
necesarias, para ser defendida públicamente ante la comisión correspondiente

**Prof F. Raga Baixauli**

**Valencia, Septiembre 2013**



**FRANCISCO BONILLA BARTRET** . Doctor en Medicina y Profesor Asociado  
Médico del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la  
Facultad de Medicina de Valencia

CERTIFICO QUE:

El trabajo de tesis doctoral titulado

**ULTRASONIDOS DE ALTA DENSIDAD Y DEFINICIÓN EN TIEMPO REAL  
(HDLive US) EN GINECOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN**

ha sido realizado íntegramente, bajo mi dirección, compartida con los Profs. Dr.  
FRANCISCO RAGA BAIXAULÍ y Fernando Bonilla-Musoles en este  
departamento por doña MARÍA JOSÉ FERNÁNDEZ RAMÍREZ, para optar al  
título de Doctor en Medicina y Cirugía y que reúne las condiciones necesarias,  
para ser defendida públicamente ante la comisión correspondiente

**Prof F. Bonilla Bartret**

**Valencia, Septiembre 2013**





## **AGRADECIMIENTOS**

- Quiero agradecer, en primer lugar, al Prof. Fernando Bonilla-Musoles el haberme dado la oportunidad de trabajar a su lado. Gracias por su inmensa generosidad. Gracias por poner a mi disposición la más avanzada tecnología ecográfica existente, por su apoyo incondicional y por su dedicación e ilusión con este trabajo. Ha sido un placer, Don Fernando.

- Al Prof. Francisco Raga Baixauli por orientarme, aconsejarme y por el tiempo dedicado en la elaboración de esta tesis.

- Al Prof. Francisco Bonilla Bartret, por su amistad, por su gran apoyo, constantes sugerencias y enseñanzas en esta área.

- A mis compañeros, residentes y adjuntos, por acogerme como una más desde el primer día.

- A mi marido y a mi familia, por estar a mi lado.

- A mis tesoros..... Hasta la luna y vuelta.



# **INDICE**

## **INTRODUCCIÓN**

## **OBJETIVOS**

## **MATERIAL Y MÉTODO**

## **RESULTADOS**

- El control de la foliculogénesis: ciclo natural y ciclo inducido
- Anomalías de la foliculogénesis
- Estudio del endometrio
- Patología endocrina: Ovarios poliquísticos
- Malformaciones Müllarianas
- Patología endometrial
  - o Pólipos
  - o Otras patologías endometriales de interés
- Miomas uterinos
- Los dispositivos intrauterinos (DIU)
- Valoración del cérvix uterino
- Patología anexial benigna
- Aplicación en Oncología Ginecológica
- El éxito reproductivo. HDlive en obstetricia

## **DISCUSIÓN**

## **CONCLUSIONES**

## **BIBLIOGRAFÍA**



## **LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS**

**2D: 2 dimensiones**

**3D: 3 dimensiones**

**4D: 4 dimensiones**

**RA: Reproducción asistida**

**HDLive: High Definition live real time**

**TAC: Tomografía axial computarizada**

**RM: Resonancia magnética**

**IR: Índice de resistencia vascular**

**IP: Índice de pulsatilidad vascular**



# **INTRODUCCIÓN**





En la actualidad nadie discute que la introducción de los ultrasonidos en el campo diagnóstico ha sido uno de los mayores, quizás el mayor, avance de nuestra especialidad.

Constituye también la base fundamental del control clínico de todas las técnicas de Reproducción Asistida (RA) que hoy empleamos. Hoy no se conciben éstas sin ecografía.

La evolución histórica y clínica ha pasado por

- la introducción de **la ecografía abdominal** en la década de los 70 con la descripción de los tipos de líneas endometriales por Hachelöer en Alemania y Bonilla-Musoles en España y las diversas imágenes foliculares y del cuerpo lúteo.
- la introducción en la década de los 80 de **la ecografía vaginal** con el empleo por Kratochwil en Austria de transductores específicos y de alta frecuencia que representaron, indiscutiblemente, el mayor avance.

La ecografía vía vaginal ha sido completada por el empleo de **la ecografía 3D/4D**, ya una realidad indiscutible, que permite nuevos planos de visión, nuevas tecnologías, altísimas resoluciones y mejor visión de los órganos pélvicos (1-3).

El global de la ecografía en Obstetricia y Ginecología tardó en desarrollarse unos 50 años, la ecografía 3D lo ha hecho en solo 15 años y la

ecografía 4D en sólo 5 años, contando con que ha sido una tecnología puesta en duda hasta por los más expertos ginecólogos.

Los avances de la ecografía 4D en sólo los cinco últimos años han sido tan espectaculares que nuevamente han revolucionado las posibilidades en RA.

Hasta llegar a la situación actual ha sido preciso completar el control ecográfico del ovario y el endometrio, a lo largo de todas las etapas de la vida (2-4), desarrollar toda una serie de técnicas e instrumentos desde las punciones eco-guiadas con agujas biseladas especiales, pasando por catéteres eco sonoluscentes de transferencia uterina, tubáricos o trans-parietales, hasta alcanzar la propia punción y transferencia en cuatro dimensiones.

Clínicamente, la inmensa mayoría de centros de Reproducción Humana han permanecido en la ecografía 2D transvaginal. Algunos han evolucionado a la cuarta dimensión, para muchos aún en vía experimental o sólo para estudio de superficies (70).

Es para nosotros una realidad tangible (1-3) pero, sin embargo, no hay apenas publicaciones sobre el más reciente avance ecográfico: **La Ecografía de alta definición en tiempo real**, también conocida como HDLive (High Definition live real time).

Cuando se revisan las numerosísimas publicaciones son muchas las discrepancias que surgen en campos tan fundamentales como:

- Cómo realizar el mejor control posible sobre la foliculogénesis (11,16,109).
- Cuándo conocer el momento idóneo de la administración de la gonadotropina coriónica para desencadenar la ovulación (7).
- Qué efecto produce la luteinización del folículo dominante sobre el resto de folículos en crecimiento.
- Cuándo se considera un cuerpo lúteo como activo, regresivo o luteinizado y no roto.
- Por último, y para valorar la receptividad endometrial, las discrepancias existentes en relación a la imagen ecográfica del endometrio (morfología, grosor, delimitación y volumen), son tan amplias que no es sencillo una protocolización (21,23-24,26-29,43,45,49,52-54,60-63).

Capítulo aparte merecen los comentarios sobre el valor del Doppler color y los recientes avances en los variados modos de aplicación de la ecografía 3D/4D (17,18,24,25,29,81)

Como tantas veces ha ocurrido en ecografía, parecía que ya habíamos llegado al culmen de la calidad de visión en la imagen. Sin embargo, y muy recientemente (Merz 2012, Kagan 2012) se ha introducido la Ecografía de alta definición en tiempo real que, a nuestro entender, sí supone un nuevo e importante avance en la calidad de imagen (85-109).

Con la ecografía de alta definición en tiempo real se introduce el empleo de una fuente de luz virtual a través de los tejidos, realizando un juego de claro-oscuros o de luces y sombras que mejora enormemente la calidad de la imagen.

## **BASES DE LA ECOGRAFÍA HDLive**

Se le conoce en la actualidad como ecografía en **ALTA DEFINICIÓN**, también de **ALTA DENSIDAD O EN TIEMPO REAL, EN VIVO O EN DIRECTO**.

Este modo de ecografía incorpora una fuente de luz virtual, móvil, ajustable y un software que calcula la propagación de la luz a través de estructuras superficiales en relación con la dirección de la luz.

En realidad, es un método de representación ecográfico extraordinario en *tiempo real* o *"in vivo"* para la generación de imágenes increíblemente realistas del feto, como todo el mundo informa o, como veremos, de estructuras, tumores o cánceres, a partir de datos ecográficos.

A través del uso de un modelo de iluminación avanzada, la ecografía HDLive crea una fuente de luz virtual con sombras, y técnicas avanzadas de renderizado de superficies.

Este nuevo método aprovecha la excelente calidad de imagen proporcionada por la última generación de la tecnología de formación de

haces, algoritmos de reducción de speckle y la gran resolución de las tecnologías de imagen del Voluson E8.

Los métodos convencionales de representación utilizan una fuente fija de luz virtual que refleja esta luz en las superficies. HDlive difiere de ellos en que se calcula la propagación de la luz a través de los tejidos.

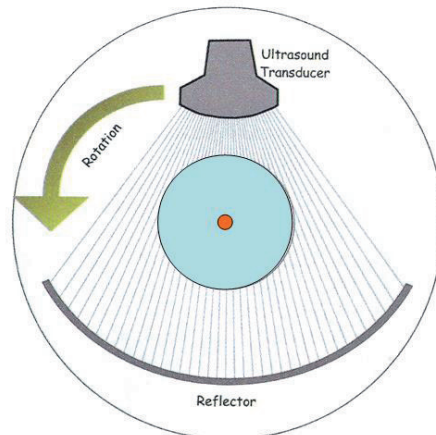
Cuando la luz virtual entra en el cuerpo y llega a la superficie, una porción de esta se refleja mientras que la luz restante entra en el área de interés y pasa a través de los tejidos.

La luz que se propaga a través del tejido es continua y atenuada dispersamente. Aparecen así sombras allí donde la luz ha pasado a través de los tejidos más densos.

Además, el usuario puede libremente posicionar la fuente de luz virtual en cualquier ángulo en relación con el volumen del órgano, para mejorar los detalles que se deseen ver, incluso situar la colocación de la fuente de luz virtual detrás de la escena. La imagen mostrará entonces el efecto de translucencia máxima.

Para obtener la secuencia HDlive, el ecógrafo emplea el motor de segunda generación Dynamic Rendering, que realiza cálculos en una unidad de procesamiento de gráficos con una potencia 20 veces mayor que cualquiera de las existentes en la actualidad (Gráfica 1).

## MEDICIÓN DE LA VELOCIDAD DEL SONIDO



**128 líneas de barrido de radio frecuencia.  
2400 muestras cada 0.0627 micro segundos por muestra.**

Gráfica 1

El ecógrafo dispone de una sonda matricial de casi 1000 elementos, una potencia mayor de las existentes en los procesadores actuales y emplea un software específico para ello.

Se consigue así una alta definición de información en voxels (volumen del conjunto de pixels de cada plano de corte) de la que posteriormente, igual que en el TAC o en la RM, se obtienen con el procesado y con los algoritmos adecuados, la visualización de las imágenes o volúmenes.

La calidad de la señal, la cantidad de información y el complejo y potente procesamiento permiten el realismo de las imágenes.

La fuente de luz virtual produce, a medida que penetra en los órganos, una iluminación especial selectiva con sus respectivas sombras que aparecen en las estructuras atravesadas

La técnica es tan rápida que puede emplearse en la Clínica diaria y sirve, al mostrar las imágenes a la paciente, para mejorar la relación médico-enferma y también para facilitar una información y entendimiento más completo de los resultados de la exploración ecográfica, especialmente ante hallazgos patológicos obstétricos y oncológicos

La técnica puede emplearse de forma aislada con imágenes 3D, o conjuntamente con los modos que hoy disponemos, como son los planos ortogonales, con AVC o VOCAL e incluso tras emplear el corte mágico

La combinación de las luces y sombras da como resultado unas imágenes espectaculares, mucho más naturales que con la simple 3D. Además, la fuente de luz puede posicionarse libremente con el fin de lograr iluminar el área de interés deseada.

Así pues, el ecografista “juega” con la fuente de luz. Puede lograr una mayor o menor luminosidad general produciendo sombras más o menos intensas y mejorando la calidad de la imagen hasta lograr la visión deseada.

Recordar que nada de esto es factible en la ecografía 3D estándar donde sólo puede variarse la intensidad de la luz de forma global, aumentando la amplitud de la onda sónica. La imagen aumenta o disminuye de claridad pero toda ella.

En la ecografía HDLive, el ecografista puede jugar con toda la imagen, rotándola en el plano deseado. Se consigue así mejor imagen al ver la zona de interés que se busca y verla ésta totalmente iluminada.

La región de interés puede iluminarse bien globalmente desde delante, desde atrás, o desde los lados. Si la fuente de luz se posiciona detrás, pueden

obtenerse efectos espléndidos de translucencia, aumentando la percepción de profundidad.

En resumen, la ecografía HDlive permite así:

- Una imagen mucho más natural con una mejor calidad, una mayor y mejor sensación de profundidad y una visión más sencilla y real de estructuras internas y tumorales (papilas, tabiques, crecimientos endofíticos, grosores de paredes, etc.)
- En caso de gestaciones, aporta unas imágenes fetales de increíble calidad y de un extraordinario valor para la pareja, especialmente en la interpretación y comprensión de las malformaciones
- Por último, otra gran ventaja es que el software puede almacenar y ser empleado con posterioridad, por lo que el HDLive tiene aplicación inmediata y futura empleando el material almacenado. Cualquier otro ecografista puede trabajar con el mismo material.
- Sirve pues para la docencia



## **OBJETIVOS**



La alta definición ecográfica, como su nombre indica, es un modo de expresión de las imágenes, cuya finalidad es mejorar su calidad y cuya introducción en el campo diagnóstico obstétrico-ginecológico es tan novedoso que apenas hay literatura.

Son muchos los avances recientes que, tras su experimentación, no han sido considerados de aplicabilidad (Sono T) o de muy escaso interés (VOCAL, TUI, etc.).

La introducción de cualquier avance en la rutina exploratoria precisa mostrar su utilidad y aportar “algo nuevo” a lo existente

Las técnicas de imagen no precisan de “cantidades”, sino de calidades.

Sólo la comparación con las variedades ecográficas existentes permite hallar las diferencias. Por ello, numerosísimos de los ejemplos que mostramos los hemos realizado con ecografía 2D, 3D, en ocasiones en otros modos por su interés y, finalmente en ecografía HDlive.

Hemos pretendido, en esta Tesis, mostrar, en base a numerosísimas imágenes obtenidos de cientos de casos clínicos, muchos de ellos excepcionales, que este nuevo software “es útil”, aporta innovaciones y mejora la calidad ecográfica.



## **MATERIAL Y MÉTODO**



Durante el último año hemos examinado cientos de imágenes generadas con ecografías 2D y 3D, dentro de las Unidades de Ginecología y Reproducción, y las hemos completado, en un segundo tiempo, con ecografía HDLive.

Hemos empleado el software específico que se instala, como un addendum, al ecógrafo Voluson E8, de General Electric® Medical System, Kretz, Zipf, Austria.

Las imágenes HDLive se obtienen con este software especial que, como hemos detallado, calcula la propagación de la luz a través de la superficie de estructuras en relación con la dirección de esta luz.





# **RESULTADOS**



## EL CONTROL DE LA FOLICULOGÉNESIS

De todas las tecnologías y determinaciones hormonales disponibles en el control de la foliculogénesis, resulta evidente que sólo la ecografía es capaz de ver la evolución del crecimiento folicular en cortos periodos de tiempo.

La foliculogénesis se inicia 70 a 74 días antes de la ovulación, es decir, dos ciclos y medio antes de que esta acontezca. La inician entre 400 y 500 folículos primordiales y primarios, en un área específica de un ovario, cada vez distinta, sin que se sepa porqué en esa área y porqué en ese ovario, e independiente de la acción de las hormonas hipofisarias. (Figura 2)

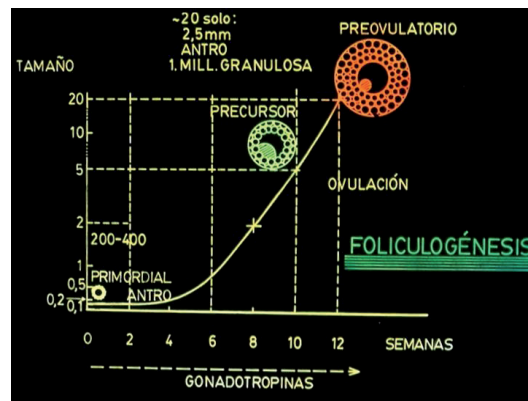


Figura 2

Foliculogénesis en la especie humana.

Aunque se desconoce el mecanismo por el cual estos folículos inician el crecimiento, se sabe que se debe a factores de crecimiento locales, a la presencia de un mejor micro ambiente de vascularización local folicular y a la existencia de una capa de células de la granulosa lo más completa posible. A mayor número de células en esta capa, más cantidad de receptores para la FSH y la LH y con ello mayores las posibilidades de desarrollo folicular

La foliculogénesis sigue tres fases bien establecidas:

- **Reclutamiento de la cohorte**, momento en que se reclutan los folículos primordiales y primarios iniciales.
- **Selección**, que acontece durante el pico de la FSH intercíclica del último ciclo, y se seleccionan unos 20-25 folículos antrales.
- **Maduración folicular**, tras la selección, al comienzo del ciclo, maduran y llegan a hacerlo uno o excepcionalmente más folículos.

La vida pues de la mayoría de los folículos pre-antrales y antrales, es la atresia que está motivada por el dominio de los andrógenos sobre los estrógenos en el propio líquido antral y por la apoptosis.

Hemos observado dos aplicaciones de trascendencia en este campo:

- A- La visión de los folículos preantrales y antrales existentes en la ecografía basal, medición en 3D de cada folículo y del volumen ovárico, todo de capital importancia para el conocimiento de la reserva ovárica (Figura 3)

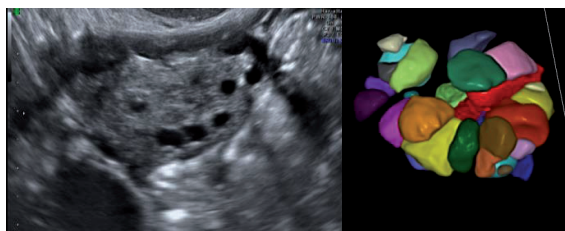


Figura 3

Visión de los folículos antrales de pequeño (izquierda) y mediano tamaño (derecha) con 2D vaginal y con modo AVC.

B- El control de la foliculogénesis en cortos periodos de días, eliminando así la necesidad de numerosas de las determinaciones hormonales que se practican.

Como consecuencia de ello sabemos hoy que :

**A- La ecografía vaginal es capaz de ver los folículos antrales de 2 a 5 mm que inician su maduración** solo días antes o con la última menstruación.

Esta visión es mucho más sencilla y completa cuando empleamos la ecografía 3D en planos ortogonales. Su visión, mucho más dificultosa con 2D vaginal, ha resultado de extrema importancia para conocer la reserva ovárica. Debe emplearse ecografía en planos ortogonales si se desea hacer una correcta estimación de su número y tamaño y muchísimo mejor emplear el modo inverso y el AVC (Figura 3).

**B- A partir de este momento puede controlarse la foliculogénesis con ecografía día a día o en pocos días,** siendo diferentes los resultados que se observan en ciclos naturales y en ciclos inducidos.

Si bien puede realizarse un control hormonal ( $17\text{-}\beta$  estradiol, progesterona, etc.), resulta evidente que **carece de sentido hasta que el folículo dominante alcanza 14mm.** Se evita así trabajo de laboratorio y gasto económico innecesario.

En la mayoría de casos solo la ecografía es suficiente, eficaz y fidedigna.

Tal y como hemos comentado, el control de la foliculogénesis varía en función de que se trate de ciclos naturales o espontáneos o bien de que sean ciclos inducidos. Analicemos más detalladamente este hecho:

## **A- FOLICULOGÉNESIS EN EL CICLO NATURAL**

La primera ecografía a realizar será la ecografía basal del día +2 o + 3. Esta ecografía aporta un conocimiento muy aproximado de la reserva ovárica de la paciente (Figura 3). Los folículos que se observan, todos ellos de 3 a 5 mm, forman parte de la cohorte de folículos antrales que están iniciando su proceso de maduración aún sin el efecto de las gonadotropinas.

Pronto se verá emerger un folículo dominante entre ellos, diferenciándose éste por su tamaño y crecimiento rápido (Figura 4).

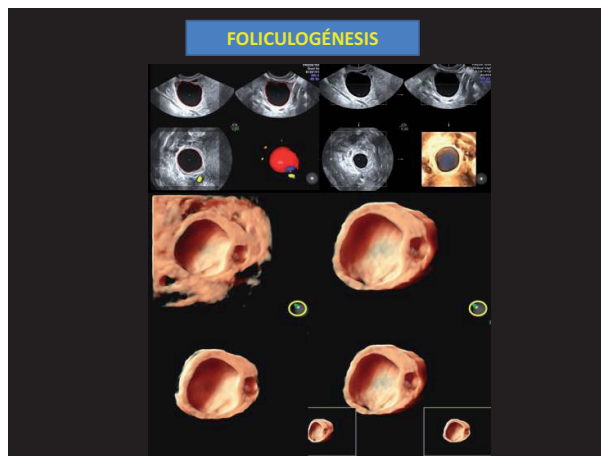


Figura 4

Ecografía HDlive: El folículo en crecimiento ya ha emergido. A su izquierda se aprecia un folículo antral pequeño

El resto de folículos se atresian y raramente llegan a alcanzar los 14 mm. Es a partir de entonces cuando deben realizarse determinaciones hormonales y necesariamente ecografías cada 48 horas. No se precisan antes. El crecimiento folicular va parejo a la producción de 17- $\beta$  estradiol y se considera que el folículo está maduro cuando produce cifras superiores a 250 pg/ml.

Dado que en ciclos espontáneos el crecimiento folicular y la producción de estradiol es lineal hasta el día 10 del ciclo, esta determinación puede evitarse. Conocemos sin embargo, que excepcionalmente, puede existir un déficit de 17 o de 20 hidroxilasa que falsee estos resultados (65).

El crecimiento del folículo dominante a partir del día 10 ya no es lineal sino exponencial, crece más rápido al acercarse a la ovulación y mucho más horas antes de ésta. Crece a una velocidad de 1 a 1,2 mm/día, hasta el día 10 y una media de 1,8 mm/día al final de la fase proliferativa.

Antes de la ovulación el diámetro folicular medio es de 22 a 24 mm (entre 18 y 36 mm). Este crecimiento es un índice predictivo de seguro de ovulación. (Figura 5)

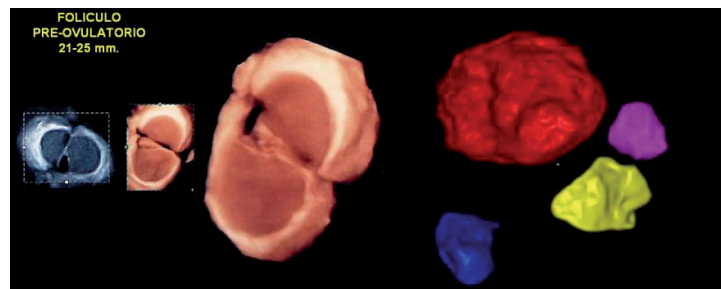


Figura 5

Visión en 4D, izquierda, de un folículo pre-ovulatorio o de De Graaf. Cálculo del volumen mediante modo AVC, derecha.

Las características ecográficas del folículo pre-ovulatorio son:

1. **Su tamaño**, que alcanza los 21 a 25 mm (incluso hasta 35 mm) en ciclos espontáneos y sólo 18 mm en los inducidos (Figura 6)

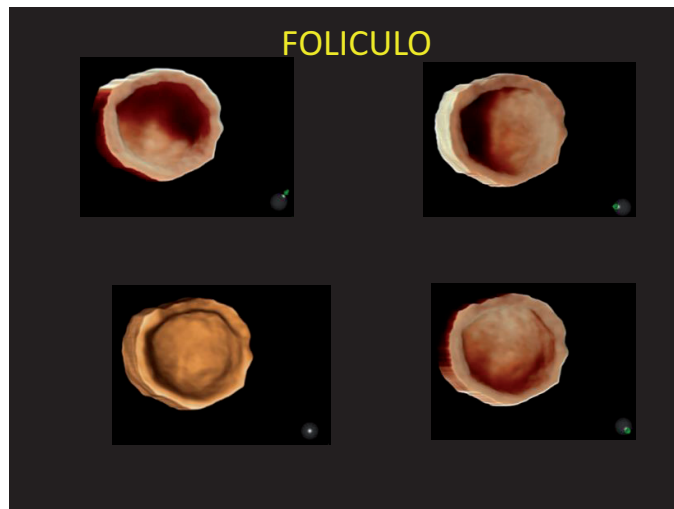


Figura 6

Folículo maduro pre-ovulatorio en HDlive. Permite ver su interior con toda nitidez. Combinado con los modos AVC y VOCAL (figura 5) permite conocer con enorme precisión su tamaño real.

2. *Su forma redondeada* (figura 7)

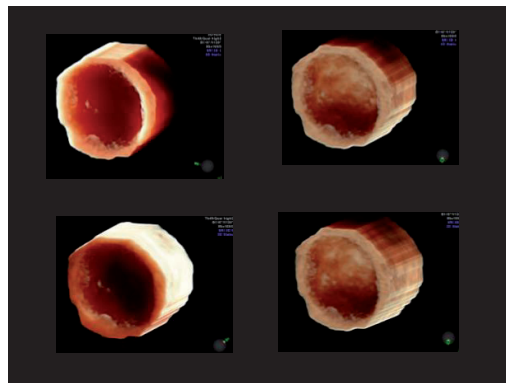


Figura 7

Hemos seleccionado varias secciones de un folículo maduro para poder observar con el sistema de luces y sombras su forma redondeada constante



3. **La visión de la capas de la granulosa y de la teca finas y alrededor del líquido folicular por el aumento de su presión interna** (figura 8)

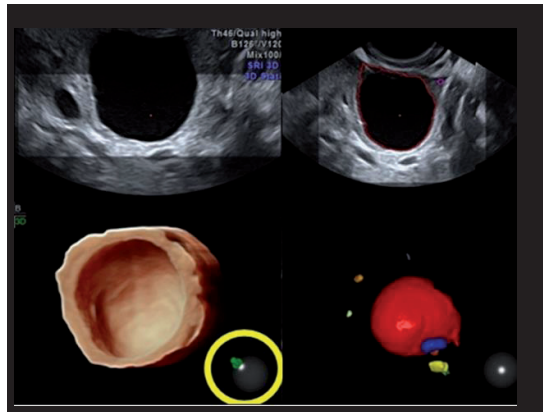


Figura 8

Valoración 2D (arriba), HDLive y AVC de un folículo momentos antes de ovular. Con HDLive vemos la pared fina formada por la teca y la granulosa, que se irá haciendo cada vez más fina a medida que nos aproximamos a la ovulación.

4. **Por la aparición de flujos vasculares neoformados que ocupan entre el 50 y el 75% de todas las capas de las tecas y se distribuyen de forma peri-folicular** (figura 9)

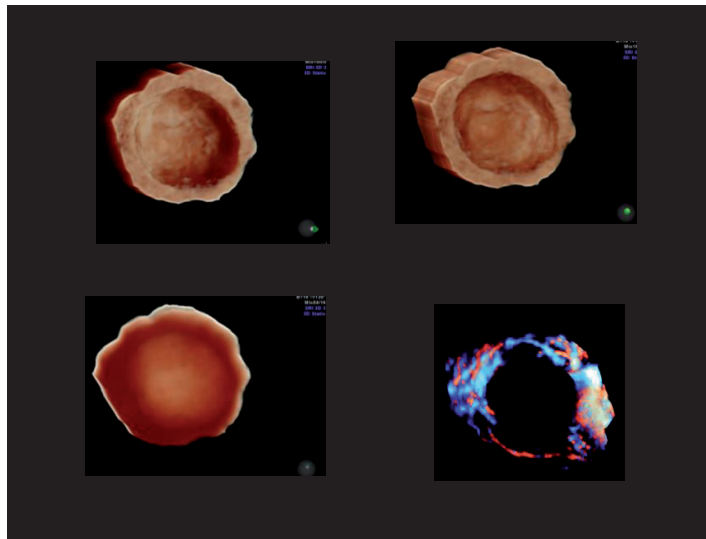


Figura 9

Ecografía de un folículo estudiado con HDlive y máxima luminosidad, completado con Doppler color de alta densidad. Los vasos ocupan prácticamente toda la periferia del folículo, lo que solo acontece 24 horas previas a la ovulación.

Existen, además, otras imágenes ecográficas más predictivas aún de ovulación inmediata, pero que no son apenas visibles cuando se emplea ecografía abdominal, poco frecuentes con ecografía vaginal, más con tridimensión y mucho más comunes de ver con ecografía de alta definición:

- El desdoblamiento de la granulosa entre 5 y 12 horas previas a la ovulación.
- Las espinas de rosal o contorno irregular interno y parcial del folículo y que acontece 12 horas previas a la ovulación.
- La visión del cumulus oophorus que ocurre 24 horas antes de la ovulación.

Obsérvese que además de los parámetros ecográficos mencionados, incluimos la valoración del volumen folicular que disminuye o desaparece con la ovulación.

Los índices de visión que se alcanzan de estos parámetros son muy diferentes cuando se buscan con ecografía 2D o 3D vaginal (la vía abdominal carece de sentido).

- **La visión del cumulus oophorus**, sólo se observa en el 20% de los casos empleando ecografía vaginal (Figuras 10 y 11) y el 40-50% empleando ecografía 3D y 4D. Siempre en folículos mayores de 18 mm (Figura 11).

Este hallazgo, escasamente descrito en la literatura, es de enorme interés pues son estos folículos los que poseen el oocito más maduros o en metafase II.

En aquellos países donde esta prohibido aspirar más de 3 folículos son estos los que deberán ser puncionados.

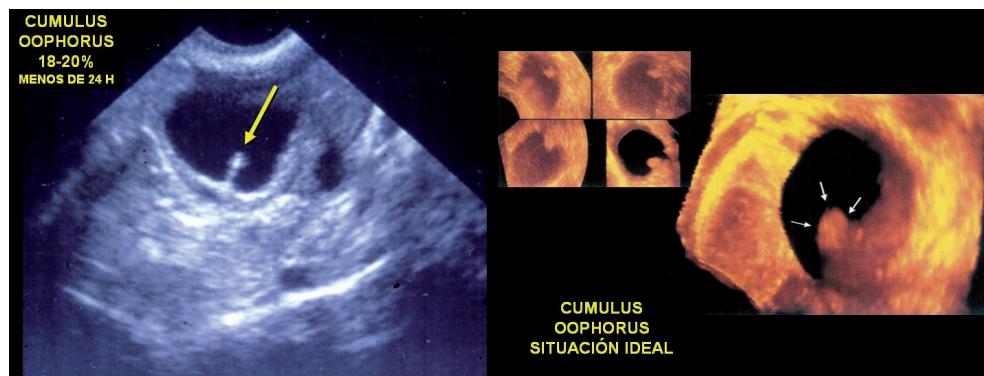


Figura 10

La flecha izquierda marca un cumulus en 2D pero este hallazgo es muy infrecuente. Las flechas derechas marcan un cumulus oophorus con 3D. Este hallazgo es muy frecuente, por eso se considera la técnica ideal de exploración.

- **La visión del desdoblamiento de la granulosa** aparece en las 24 horas que preceden a la ovulación. Se produce porque durante la edematización de la teca ésta empieza a separarse y

desprenderse de la granulosa. Se observa así un halo de menor reflexión sónica irregular entre ambas capas. (Figura 11).

La visión de este fenómeno empleando ecografía 2D vaginal no supera el 20% de los casos, mientras que el empleo de la ecografía 3D permite observarlo en el 50% de los casos.

Su aplicación práctica, al igual que la visión de las espinas de rosal, es la misma que hemos comentado en el apartado anterior.

- **La aparición de las “espinas de rosal”**. La capa granulosa se ondula, se hace irregular y se rompe, apareciendo con indentaciones hacia el interior del líquido folicular (Figura 11)

Al igual que en los dos signos anteriores la visión 2D vaginal es muy baja (18%) mientras que se eleva al 50-60% con la ecografía 3D.

La visión del desdoblamiento de la granulosa y la aparición de las “espinas de rosal” sólo aparecen cuando se ha iniciado la luteinización folicular (Figura 11).

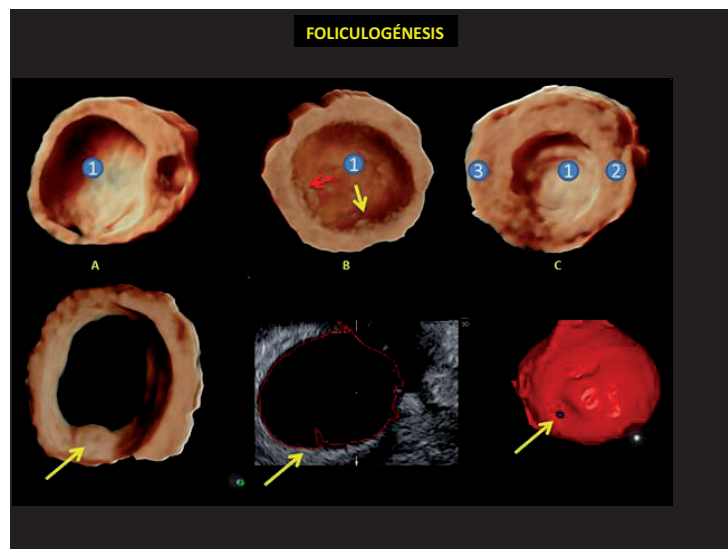


Figura 11

Arriba, de izquierda a derecha, folículo ovulador (A), espigas de rosal (flecha roja) y desdoblamiento de la granulosa (flecha amarilla)(B) y cuerpo lúteo con sus tres capas (C), líquido interior (1) granulosa (2) y teca (3). En las fotos inferiores el cumuus oophorus en HDLive, marcado con Vocal y AVC. La visión de estas imágenes con estas modalidades ultrasónicas es incomparablemente mejor que con 2D vaginal.

La ovulación va acompañada por la rotura del folículo y la salida del líquido folicular. Puede durar entre escasos segundos y 30-45 minutos. La literatura ha descrito numerosos signos ecográficos tanto con ecografía 2D abdominal como con ecografía vaginal. Muchos de ellos, a pesar de su interés, carecen, en nuestra opinión, de aplicabilidad por no aparecer en la mayoría de casos, no ser patognomónicos o por ser poco visibles.

La lista adjunta resume todos los signos ecográficos que han sido descritos respecto a la ovulación:

- Desaparición brusca del folículo.
- Colapso folicular. El folículo aparece como si estuviera dividido en dos.
- Aparición de eco estructuras internas, especialmente reticulares.
- Aparición súbita de líquido folicular en el espacio de Douglas.
- Visión del cuerpo lúteo con sus tres capas definitorias:
  - La capa exterior eco positiva formada por tejido fibroso del ovario situado alrededor del cuerpo lúteo.
  - La capa gris formada por la granulosa-teca luteinizada.
  - La capa interna, eco negativa, formada por el coágulo y la sangre.

En ciclos inducidos, el tamaño folicular, que alcanza hasta los 35 mm en ciclos naturales, suele ser mayor y además el folículo es menos refringente.

El cuerpo lúteo desaparece previamente a la menstruación y de estar presente puede pensarse (nunca garantizarse) una gestación.

De todos estos signos ecográficos asociados a la ovulación, el más importante es la visión del cuerpo lúteo en cualquiera de sus formas que a continuación mencionamos (si se busca se encuentra en el 100% de los casos). No son patognomónicos, en nuestra opinión, los cuatro primeros mencionados.

Pasados entre unos minutos a unas horas tras la ovulación, el folículo roto se rellena de nuevo parcialmente con sangre, apareciendo la imagen característica del cuerpo lúteo, de forma irregular, con ecos internos y frecuentemente pared engrosada.

Existen tres formas ecográficas de presentación del cuerpo lúteo. Todas ellas específicas y patognomónicas. De ahí que se le haya llamado al cuerpo lúteo “el gran imitador”, por la posibilidad de ser confundido, si no se tiene experiencia o no se dispone de ecografía Doppler, con otros procesos benignos (endometriosis, pus, dermoides) o malignos.

Pero más importante aún es que dos de sus variedades, la eco-gris y la reticular, pero especialmente la primera, pueden pasar desapercibidas a la 2D vaginal especialmente de no emplearse Doppler.

Estas tres variedades son:

**1 - Cuerpo lúteo con tres capas**, *externa blanca* refringente, por el engrosamiento de la pared de la teca externa, *la media gris*, por la refringencia de la granulosa-teca luteinizadas y *la central negra*, por

el cúmulo de sangre. Es la forma más común, presente en al 90% de los casos (Figura 12, 13 y 14).

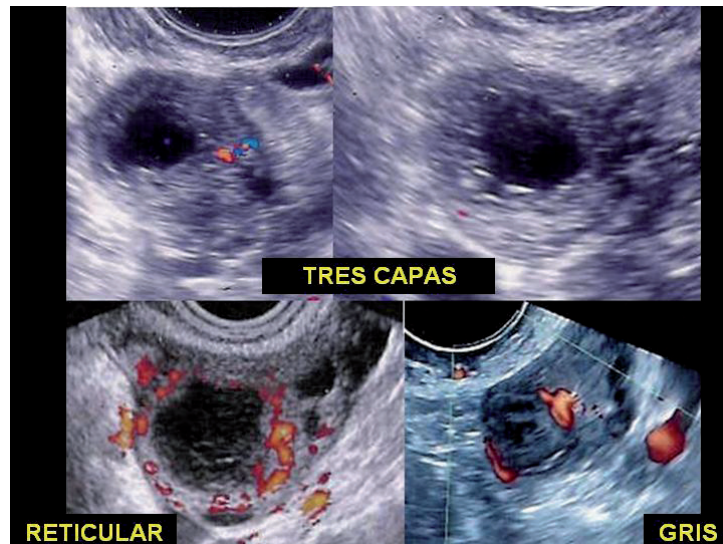


Figura 12

La figura 12 muestra las formas más comunes y típicas de cuerpo lúteo mediante ecografía vaginal 2D con y sin Doppler. Sin Doppler se ven las tres capas características. El Doppler muestra una vascularización enorme con flujos de muy baja resistencia. Esta imagen ha sido denominada “en anillo de fuego” y es totalmente patognomónica. Las dos imágenes inferiores muestran la variedad reticular con Doppler (izquierda) y la variedad gris. La primera es producida por la refringencia de las fibras de reticulina y elásticas que posee el coágulo central. La segunda es debido a que la granulosa-teca luteinizada ocupa todo el espacio central sin dejar coágulo.

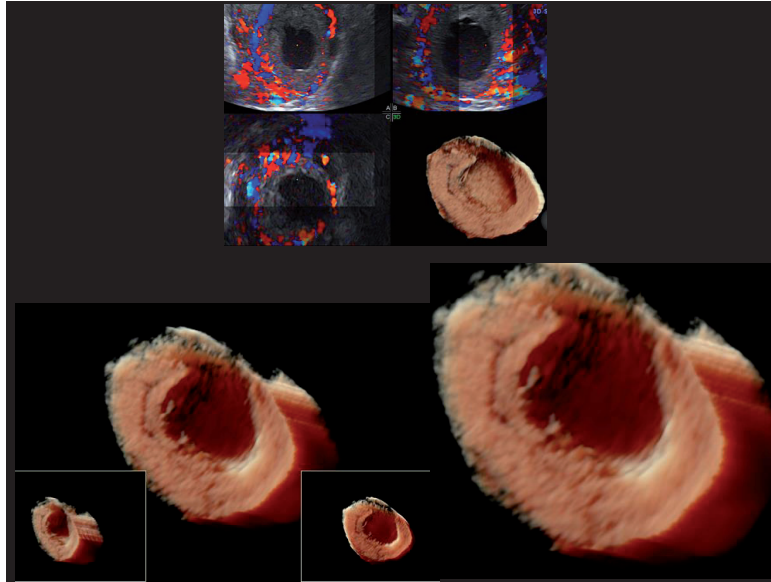


Figura 13

Al emplear ecografía de alta definición vemos el interior del cuerpo lúteo que muestra las tres capas. Llama la atención al estar algo separada la granulosa de la teca lo bien que se aprecia esa capa de granulosa.

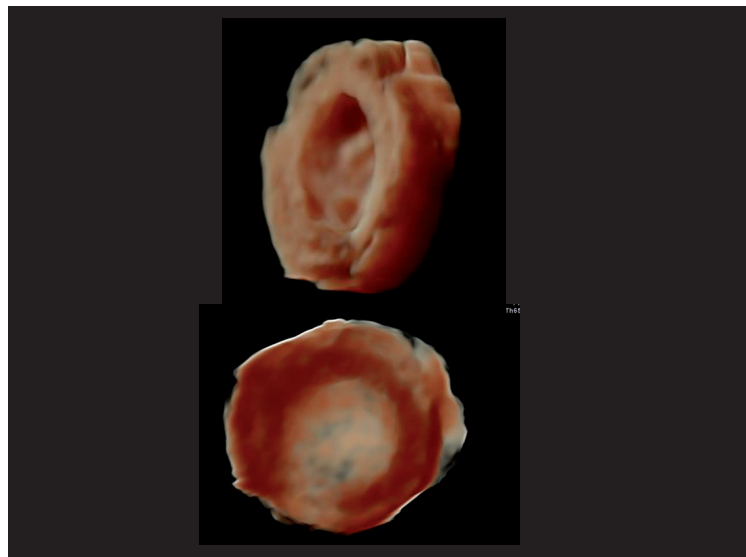


Figura 14



Este otro cuerpo lúteo muestra las tres capas con máxima luminosidad, lo que le confiere una belleza extraordinaria

**2 - El cuerpo lúteo con imagen reticular.** Suele presentarse en las primeras 48-72 horas tras la ovulación (25-30%) y el retículo es producido por el coágulo central (total o parcial) con la sangre (eco negativa) y sus fibras de reticulina y elásticas que le confieren el aspecto característico. Puede mostrar áreas sólidas eco grises irregulares que corresponden a parte de la granulosa. (Figuras 15 a 17). Recordamos que es una imagen “temporal”. Tras 48-72 horas siempre desaparece para convertirse en cuerpo lúteo eco gris o de tres capas, más comúnmente.

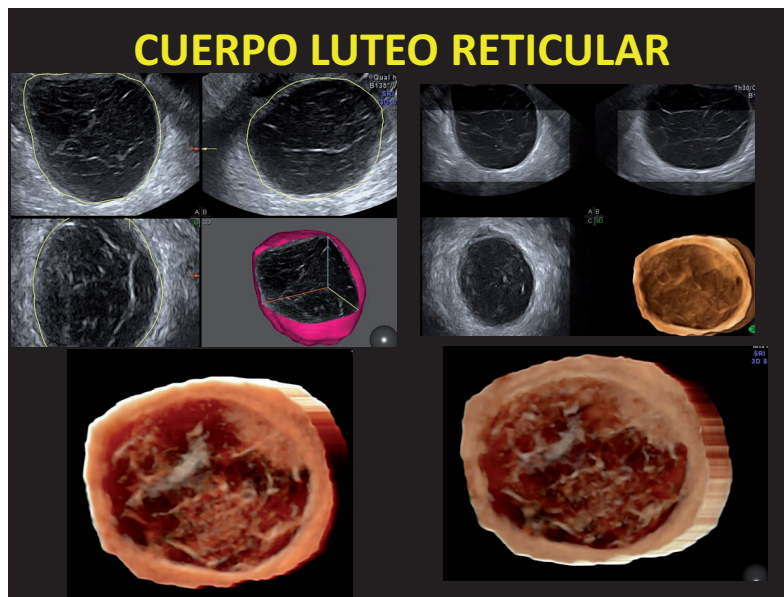


Figura 15

La ecografía 3D en planos ortogonales, 3D en cáscara, izquierda, o 3D en tiempo real, derecha, permiten definir mucho mejor el cuerpo lúteo gris, que puede confundirse en 2D vaginal con un quiste dermoide, un cúmulo de pus o una endometriosis. Los tres planos ortogonales muestran el caso. Se observa que todo él es gris homogéneo.

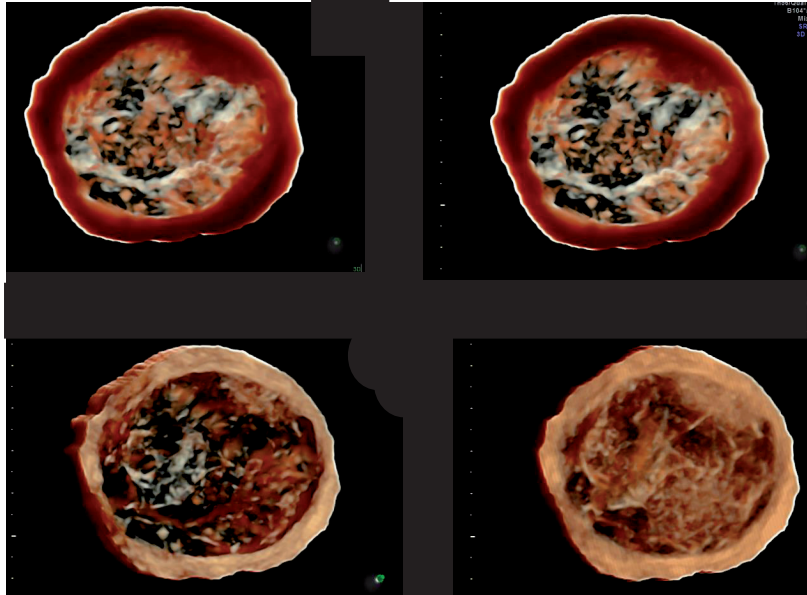


Figura 16

Cuerpo lúteo reticular visto con ecografía HDlive

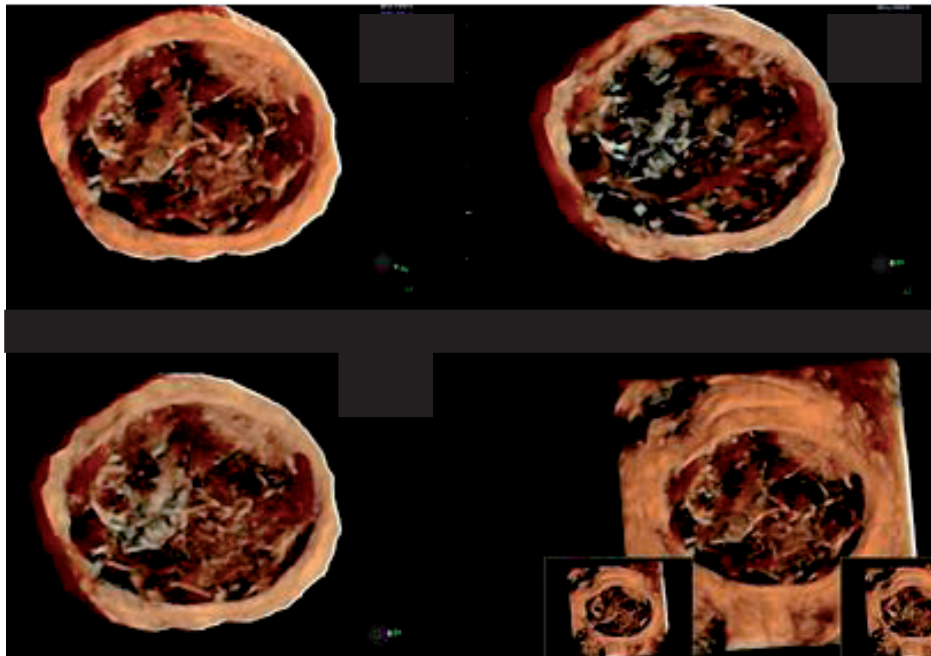


Figura 17

Cuerpo lúteo reticular visto con ecografía HDlive

Estas imágenes de un cuerpo lúteo reticular en alta definición son realmente espectaculares y únicas. Mejoran en todos los aspectos a cualquier modo ecográfico.

**3- El cuerpo lúteo totalmente eco gris**, difícil de diferenciar del estroma ovárico, pero sencillísimo si se aplica la 3D, la ecografía HDLive o aún más simple el Doppler, pues aparece la característica vascularización periférica intensa, de bajísima resistencia, denominada “anillo de fuego”.

Sin Doppler puede pasar desapercibido confundido con el resto del estroma ovárico, y así, resultará difícil de diferenciar o de diagnosticar (Figura 18). Con Doppler 3D resulta sencillísimo su diagnóstico.

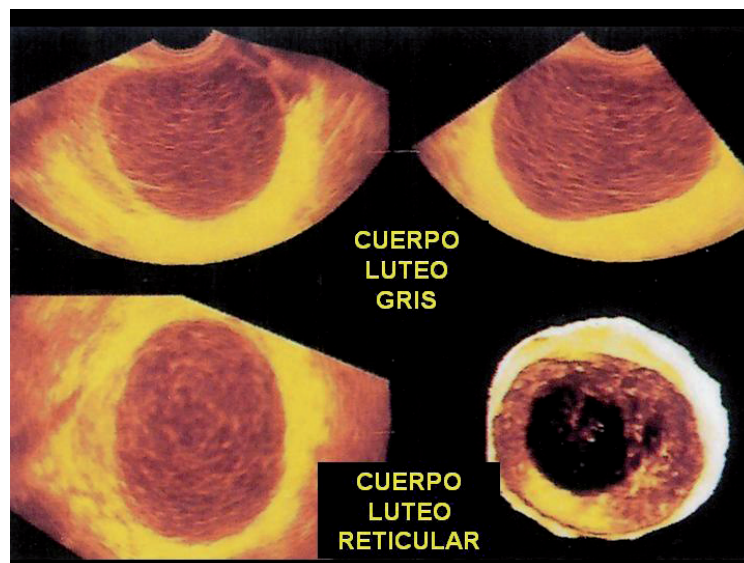


Figura 18

Cuerpo lúteo ecogris, comparado con otro reticular.

La imagen ecográfica es producida por la granulosa-teca luteinizadas ocupando toda la cavidad folicular y sin presencia de sangre o coágulos. Es muy típica (40-50%) de los días 21 de ciclo en adelante.

Dada la enorme vascularización que acontece por la invasión de los vasos desde la granulosa-teca luteinizada (hasta la ovulación es avascular), el Doppler representa una ayuda extraordinaria.

El cuerpo lúteo generalmente alcanza un tamaño de 2 a 3 cm, pero puede llegar fácilmente a los 5-6 cm. Por ello, frecuentemente se le confunde con quistes o tumoraciones.

De sospecharse una tumoración, debe recordarse que basta controlarla, pues de tratarse de un cuerpo lúteo reticular y no de una tumoración, desaparecerá tras la menstruación.

Todos estos cambios ováricos irán acompañados de los correspondientes cambios en el endometrio, que mencionamos posteriormente.

Los folículos que persisten más allá de 14 días, sin la imagen típica del cuerpo lúteo y con vasos periféricos con el Doppler, son folículos luteinizados no rotos y este hallazgo no es infrecuente (6%) especialmente en ciclos inducidos.

### **EL VALOR DE LA ECOGRAFÍA DOPPLER EN EL CICLO NATURAL**

El Doppler color o energía carece de aplicación durante la foliculogénesis espontánea a excepción de las últimas 24 horas previas a la ovulación, pues no aparece vascularización perifolicular hasta muy avanzada la foliculogénesis (Figura 9) y porque no es predictivo de hiperestimulación en ciclos inducidos.

- **Previo a la ovulación, sólo 24 horas antes**, se observa que el folículo dominante se rodea de una capa vascular de baja resistencia. Esta capa es siempre muy fina, pero visible, y ocupa el 50-75% de la periferia del folículo. (Figuras 9 y 19)

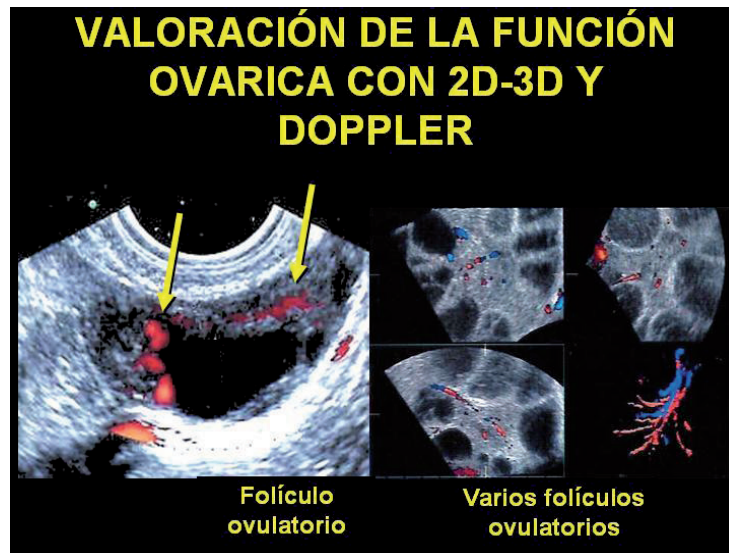


Figura 19

Momentos antes de la ovulación aparecen los flujos perifoliculares (izquierda). Se debe a que por primera vez la granulosa, avascular, recibe los vasos desde la teca interna. Si se emplea exclusivamente el Doppler 4D sin escala de grises (derecha) se ven mucho mejor los vasos y su distribución.

- **Valora la funcionalidad del cuerpo lúteo.** Esta es una aplicación excepcional de la ecografía. La granulosa-teca luteinizada es muy rica en vasos, y estos además, son de gran grosor y muy baja resistencia.

Aparece así lo que se denomina “la corona de fuego”, imagen comentada anteriormente. Una imagen formada por todos los vasos que rodean totalmente al cuerpo lúteo, que es patognomónica. Se presenta en el 100% de casos (independientemente del tipo de imagen de cuerpo lúteo

surgida) y por tanto puede y debe emplearse como signo ecográfico de ovulación (Figura 20). La medición de los IR e IP permite conocer la funcionalidad. De hecho, valoran la presencia de una insuficiencia de cuerpo lúteo si estos son altos o se elevan durante la fase secretora.

Aunque la imagen es evidente empleando solo ecografía vaginal Doppler color o angiopower, es mucho más evidente si se emplea ecografía 3D-4D (Figura 21)

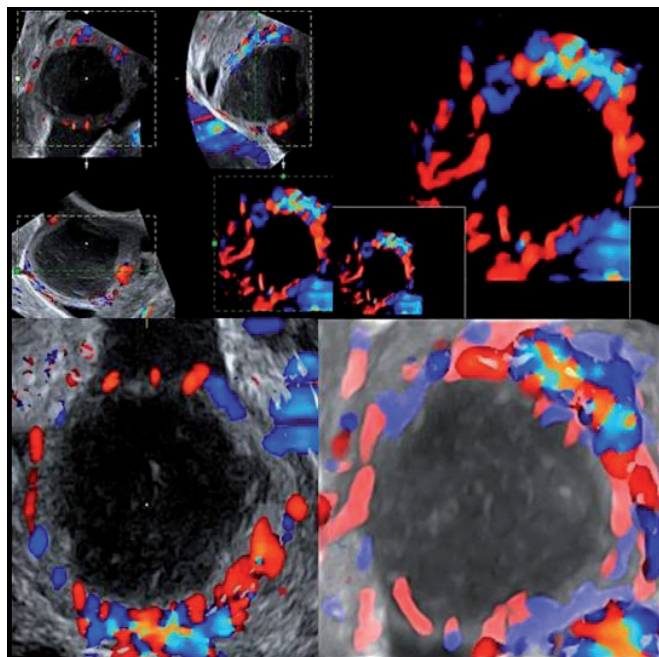


Figura 20

Mostramos en 3D, los planos ortogonales y HDI transparencia mínima, un caso de cuerpo lúteo en ciclo espontáneo mostrando "la corona de fuego". Con esta tecnología podemos observar la gran cantidad de vasos existentes, su calibre, su dirección de flujo, el área ocupada y valorar la resistencia y pulsatilidad que siempre es muy baja.

Los nuevos software permiten, además, obtener imágenes más específicas de los vasos a estudiar y calcular histogramas vasculares. Las figuras 21, 22 y 23 muestran este potencial.

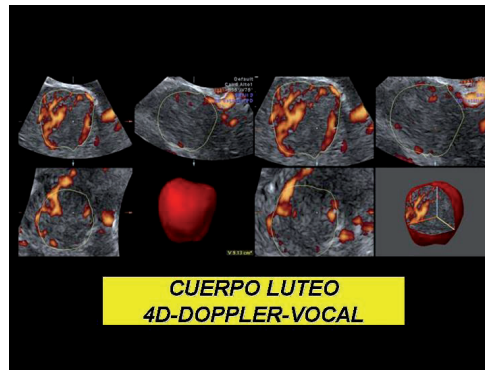


Figura 21

Virtual organ computer análisis (VOCAL) de un cuerpo lúteo activo mostrando alrededor sus vasos en angiopower. La imagen y su valoración son de excepcional calidad y no son difíciles de obtener.



Figura 22

Ecografía tomografía con angio-Doppler de un cuerpo lúteo. A la izquierda cortes eco tomográficos. Pueden obtenerse cuantos se deseen, de todos los planos espaciales y con todos los vasos presentes. A la derecha hemos seleccionado simplemente la vascularización eliminando la escala de grises. Puede observarse, a diferencia de la 2D

vascular, que estos forman a modo de una cápsula alrededor del cuerpo lúteo

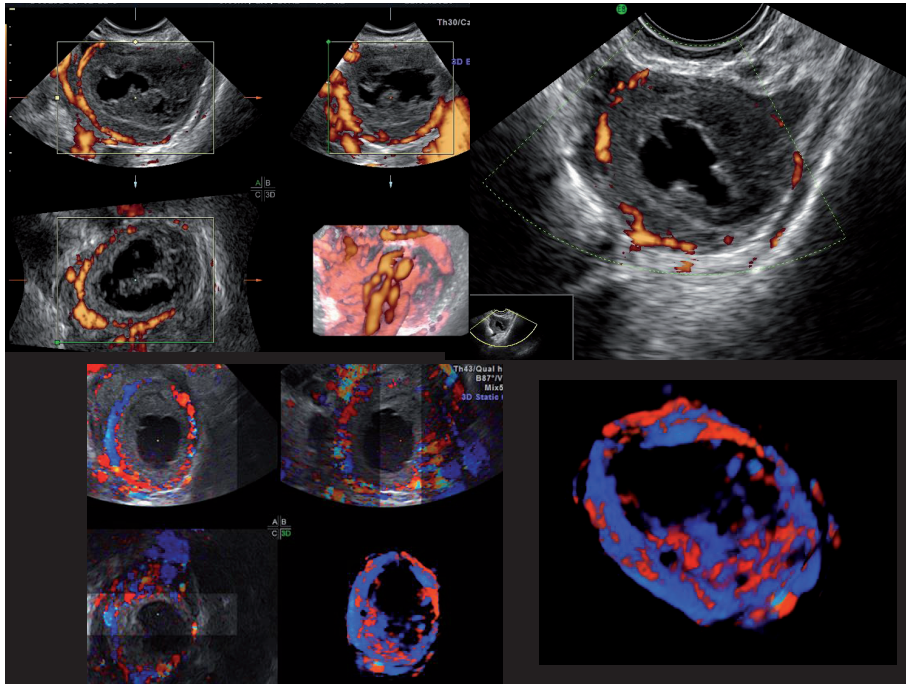


Figura 23

Diversas variedades de Doppler color y energía mostrando varios cuerpos lúteos, con y sin escala de grises, todos con el típico “anillo de fuego” que señala su actividad

## ***B- FOLICULOGÉNESIS EN EL CICLO INDUCIDO***

Cualquier protocolo de inducción de la ovulación resulta "anti-fisiológico". Todos ellos (incluidos el clomifeno o el letrozol) logran hiperestimular, seleccionan mayor cantidad de folículos, no respetan la relación aproximada de la FSH/LH de 1/1, y producen un desarrollo folicular más rápido y corto.

Todo lo cual "teóricamente" es contraproducente.



No lo es, sin embargo, pues la especie humana a lo largo de la vida dispone de millones de folículos primordiales y primarios (en el feto de 7 meses), unos 350000 a los 11-13 años y producirá entre 400 y 450 ovulaciones a lo largo de la vida reproductiva. Por tanto, dichas inducciones no son capaces de agotar la reserva folicular más precozmente.

Pero estos conocimientos resultan fundamentales a la hora del control ecográfico, así como conocer las diferencias con la foliculogénesis espontánea.

También aquí la primera ecografía a realizar será la basal y aporta una idea aproximada de la reserva ovárica existente (Figura 24).

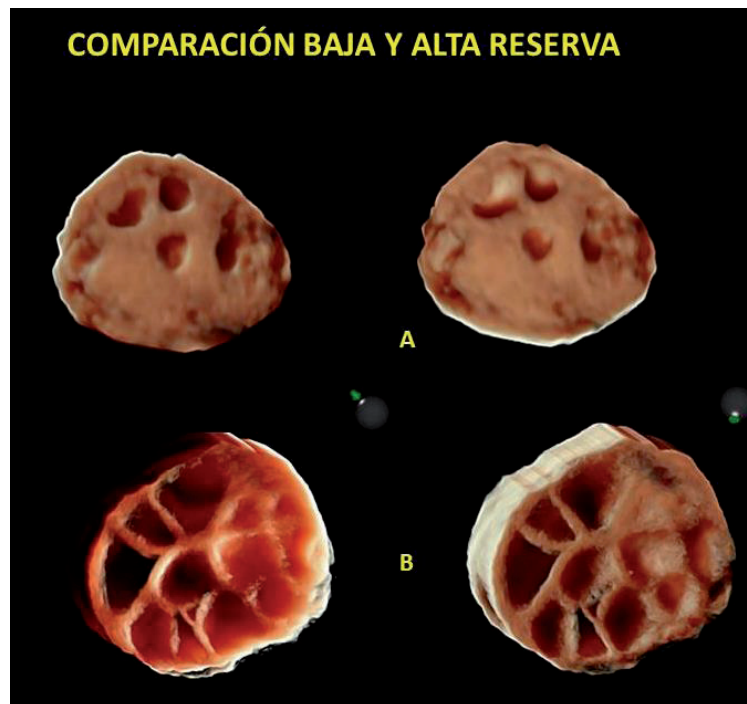


Figura 24

Comparación de un ovario con baja (A) y alta reserva (B). Pueden calcularse perfectamente el número de folículos antrales existentes. La imagen HDLive es infinitamente más definitiva que la ecografía 2D convencional.

La siguiente ecografía se hará a los seis días de iniciada la inducción con gonadotropinas o al acabar con la pauta de cinco días propia del clomifeno o del letrozol si se administran estos. No tiene sentido antes, es una pérdida de tiempo y un gasto económico innecesario. Tampoco precisan realizarse determinaciones de estradiol estos días.

El crecimiento folicular es siempre asincrónico, es decir «inician el crecimiento todos los folículos antrales existentes» pero el inicio lo hacen en distintos momentos y a distintas velocidades. Esta asincronía es uno de los problemas básicos de la inducción para ciclos de RA.

En los ciclos de estimulación ovárica en RA, la velocidad de crecimiento folicular es mayor de lo normal, los folículos crecen de forma exponencial y muy rápida. Una vez se administra la HCG o la rLH, para provocar la ovulación, los folículos siguen creciendo durante 36 a 40 horas, por lo que, como mencionaremos, no debe esperarse a tamaños superiores a 17-18 mm para administrarse éstas.

El crecimiento folicular tampoco va parejo a la producción de  $17\beta$ estradiol. La cifra global de éste indica el valor total de producción por todos los folículos. Pero estos son asincrónicos, es decir, crecen a velocidades distintas y producen estradiol en cantidades diferentes. La cifra global de estradiol debe dividirse por el número total de folículos que se observan para estimar, de forma sólo aproximada e irreal, cuánto  $17\beta$ estradiol producen cada uno de ellos.

Por tanto, el valor final no resulta cierto, sino sólo aproximativo, pues hay folículos que producen mucho y folículos que producen poco y el valor de la división sería como si todos fueran iguales y produjeran idénticas cantidades hormonales.

El folículo más grande no siempre contiene el oocito más maduro, ni tampoco es el que mayor producción hormonal tiene siempre. Por ello es más

recomendable puncionar todos los folículos que superen los 14 mm y aquellos que muestren el complejo granulosa-cumulus.

Debe cancelarse el ciclo de estimulación, o tomar medidas alternativas, cuando se observen más de 10 folículos antrales y el estradiol sea superior a 2.500 pg/ml.

En resumen, la ecografía resulta precisa y, aunque no siempre es recomendable, pueden obviarse múltiples determinaciones hormonales. La Ecografía resulta ser la ayuda ideal para la selección de las pacientes, así como para aconsejar y elegir el más adecuado protocolo de estimulación.

### **EL VALOR DE LA ECOGRAFÍA DOPPLER EN EL CICLO INDUCIDO EN RA**

Existen numerosos artículos intentando dar valor al Doppler y en menor número a la ecografía 3D, como técnicas pronóstico de la hiperestimulación.

Se ha pretendido disponer de técnicas de exploración con las que evitar que esta grave complicación se presente. Nuestra experiencia muestra que ni el Doppler ni la ecografía 3D sirven para evitarla.

Esta se desencadena indiferentemente del tamaño y número folicular y más aún de la aparición o no de los vasos peri foliculares y en la medular del ovario (Figura 25).

## HIPERESTIMULACION OVARICA CON 2D-3D Y DOPPLER

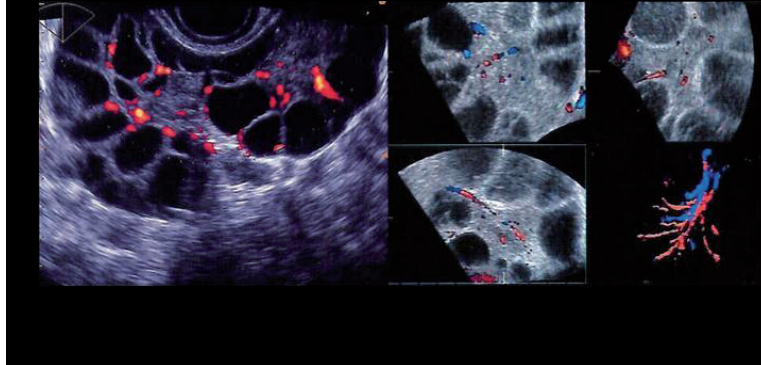


Figura 25

Hiperestimulación ovárica severa. El número, tamaño y vascularización medular ovárica central y periférica de folículos es excesivo. Se esperaba de la ecografía poder disponer de parámetros morfológicos y de Doppler capaces de marcar un límite a la inducción. Pero no es así, la hiperestimulación desencadena la hCG o la LH de forma independiente a estos hallazgos y éstas, además de las administradas exógenamente, también se producirán de forma endógena, a no ser que sea liberada la ovulación con agonistas de la GnRH

La ecografía guiará el momento de la administración de la LH para:

- recolectar el mayor número de oocitos
- que los oocitos sean de la mejor calidad
- obtener buenos embriones y
- aumentar el índice de gestaciones

Durante la estimulación ovárica la ecografía marcará directamente el momento en que debe administrarse la hCG con el fin de:

- optimizar la maduración de los oocitos
- recuperar el mayor número de ellos
- intentar garantizar el éxito del ciclo

Las nuevas tecnologías aplicadas al campo de la inducción folicular están aportando datos muy relevantes en relación a la volumetría. Los más curiosos e importantes son, sin duda:

- La valoración del volumen del líquido folicular en vez de la medición del tamaño del folículo. Para la realización es imprescindible emplear los sistemas VOCAL y AVC. (Figuras 26, 27 y 28)

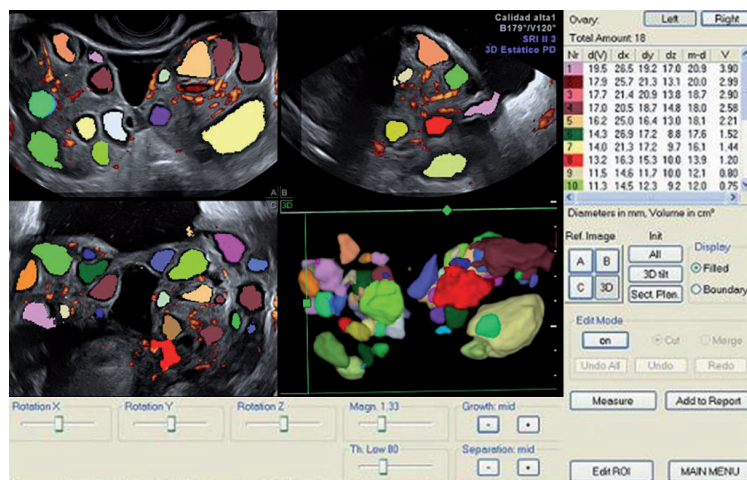


Figura 26

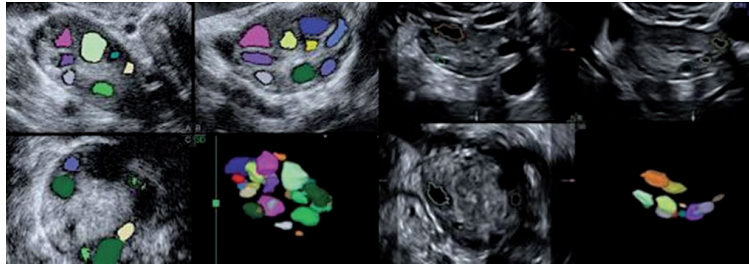


Figura 27

AVC. Este nuevo sistema de modo inverso colorea cada uno de los folículos de un color diferente y da, de forma automática e inmediata, mediciones y volúmenes. Resulta una enorme ayuda en relación a la técnica clásica. Abajo a la izquierda un caso con buena respuesta y a la derecha otro con mala respuesta a la inducción.

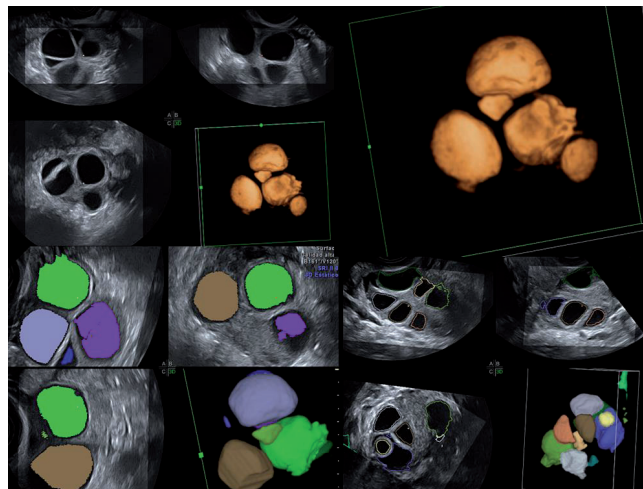


Figura 28

Sistemas inverso y AVC en ecografía 3D de un ovario con buena reserva y respuesta a la estimulación

Hemos calculado que:

- Un volumen de 1cc corresponde a un diámetro > 12 mm.
- Un volumen de 4cc corresponde a un diámetro > 18-20 mm.
- Un volumen de 7cc corresponde a un diámetro > 24mm.

Es curioso que el cálculo de los volúmenes con esta tecnología se correlaciona mejor con el grado de maduración del oocito.

Hemos observado que:

- El folículo dominante no afecta a la fertilización y clivaje del resto de la cohorte,
- Que por ello deben aspirarse, con garantía de éxito en relación a obtener ovocitos maduros, aquellos folículos que superan los 12-14 mm.
- Y que la administración de la hCG es independiente del volumen del folículo dominante, de forma que se obtienen la mayor cantidad de ovocitos a partir de folículos de entre 18 y 20 mm sin esperar a 24 mm. De esta forma pueden aspirarse y recuperarse mucha mayor cantidad de folículos de los que inicialmente se pensaba. Cualquier problema de inmadurez ovocitaria puede resolverse hoy con la *maduración in Vitro de ovocitos*

## **ANOMALIAS DE LA FOLICULOGÉNESIS**

### **LA BAJA Y ALTA RESPUESTA OVÁRICA**

Son, sin duda alguna, uno de los problemas fundamentales que existen en Reproducción Asistida. La reserva ovárica es la base del tipo y cantidad de medicación a recibir y sabemos que el envejecimiento ovárico es la primera causa de esterilidad femenina hoy en España.

El cálculo de la reserva ovárica existente se logra hoy mediante el estudio de los siguientes parámetros:

- Valorar la edad de la mujer. Se conoce que por encima de los 36 años la pérdida de folículos antrales es ya exponencial.
- La determinación de la hormona antimülleriana. Valores inferiores a 9,8 pmol/l equivalente 1,15 ngr/ml se asocia a baja reserva.
- Recuento, con ecografía vaginal, de los folículos antrales, considerándose que una cifra igual o inferior a 7 folículos entre los dos ovarios, indicaría, igualmente bajísima reserva (Figuras 33 a 36 )

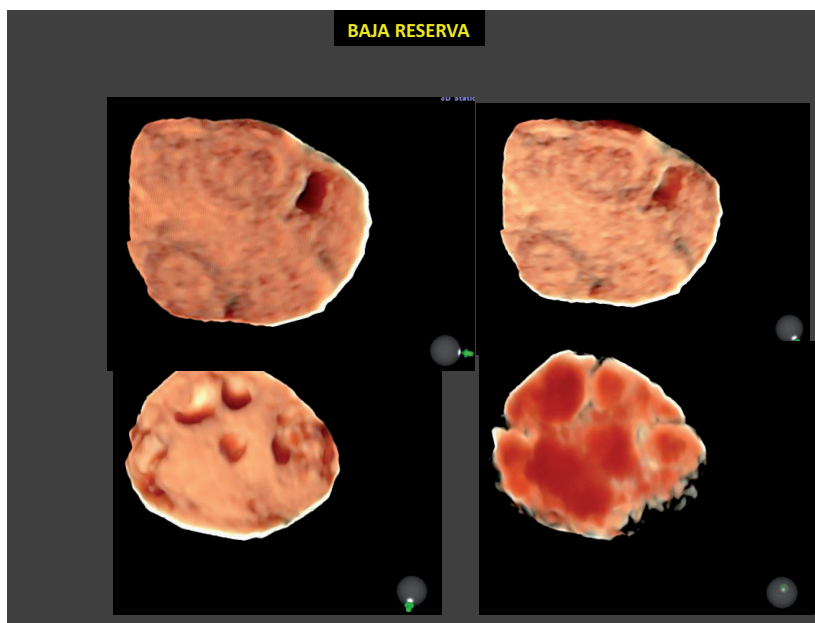


Figura 33

Ovario con muy escasa reserva ovárica. Vemos, clarísimamente, la dotación de folículos antrales con ecografía HDlive. Si se sitúa la fuente de luz virtual por detrás del ovario, la máxima luminosidad confirma el hallazgo en 3D



## FOLICULOS ALTA RESPUESTA

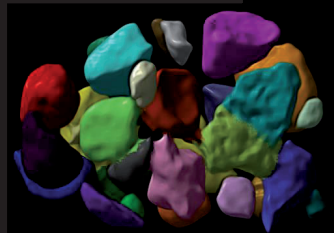
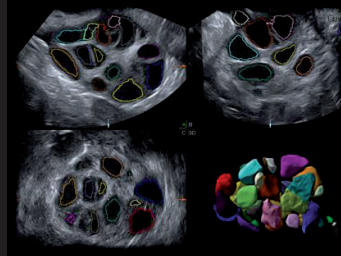
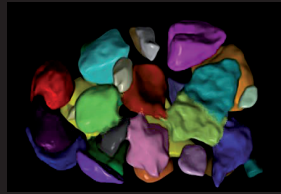


Figura 34

Sistema AVC: muestra un ovario con excelente reserva folicular. Cada folículo antral está dibujado con un color diferente y el ecógrafo automáticamente valora mediciones y volúmenes de cada uno de ellos.

## FOLICULOS ALTA RESPUESTA



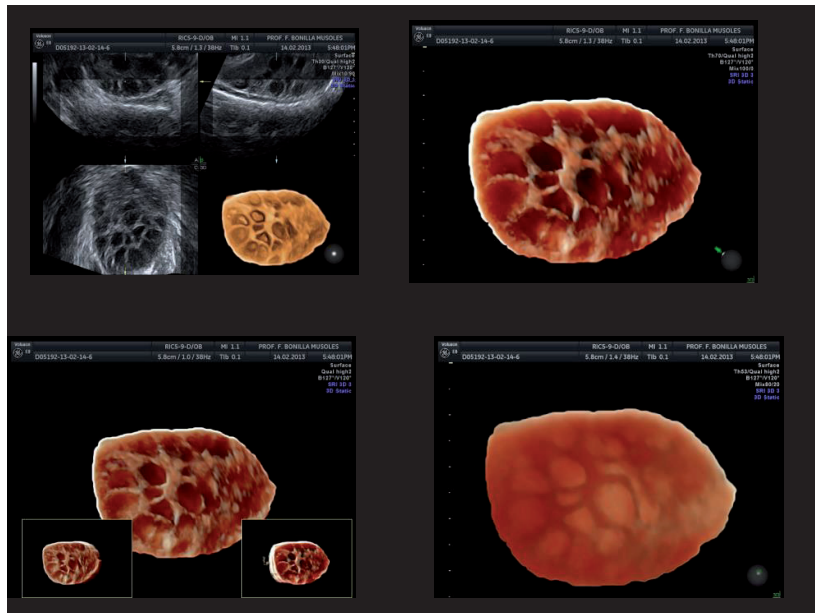


Figura 36

Síndrome de hiperestimulación ovárica: excesiva respuesta. Planos ortogonales con ecografía 2D y ecografía 3D (arriba e izquierda) y ecografía HDlive sin y con máxima luminiscencia.

Empleando estos tres parámetros puede garantizarse, con un 86% de seguridad, el éxito o fracaso de las técnicas de Reproducción Asistida. Obsérvese que incluso con valores muy bajos de Hormona Antimülleriana puede acontecer una gestación.

En Clínica diaria esto suele completarse con la inducción de la ovulación en ciclos de FIV/ICSI observando la respuesta que se produce.

Naturalmente la ecografía es la base de todo ello. A mejor calidad de imagen mejores resultados. Conocemos que el control con imagen vaginal bidimensional mide entre un 12 y un 13% menos de los folículos antrales existentes si se compara con la ecografía 3D/4D o la HDLive (11,14,15,31).

## ESTUDIO DEL ENDOMETRIO

Tan importante como la calidad oocitaria es la receptividad endometrial. Sabemos que un 30-60 % de fallos de implantación son consecuencia de una falta de receptividad endometrial.

Conocemos que la ventana de implantación dura cinco días tras la ovulación.

Durante la implantación se producen cambios morfológicos y bioquímicos sólo detectables mediante estudios histopatológicos y moleculares, cuyo conocimiento sería interesantísimo, pero que obviamente resultan imposibles de determinar.

Por ello sólo disponemos de la ecografía como método indirecto para aproximarnos al conocimiento.

Se pretende conocer la preparación del endometrio para poder saber el momento más adecuado de la ventana de implantación.

Los parámetros ecográficos endometriales predictores de gestación con 4D, son:

- El grosor endometrial
- La morfología
- Su volumetría
- Las hallazgos en la vascularización con ecografía 3D/4D

### **EL GROSOR ENDOMETRIAL**

Se mide de forma rutinaria en corte transversal por vía vaginal o en corte longitudinal con vejiga llena cuando se va a hacer la transferencia de embriones.

Aunque conocemos por estudios previos de nuestro grupo que son posibles gestaciones con grosores muy pequeños, inferiores a 4mm, hemos considerado en los últimos años como grosores adecuados los superiores a 10mm (Figura 29).

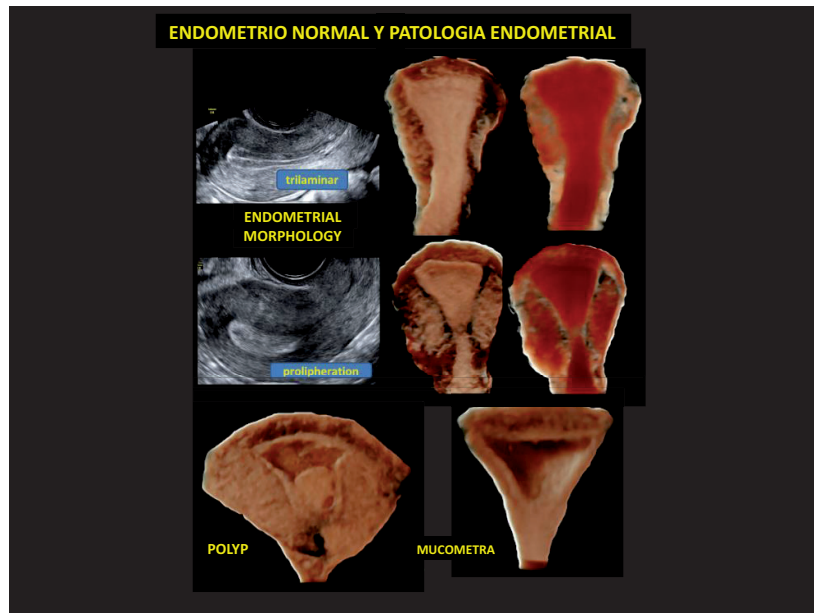


Figura 29

Arriba dos casos comparativos 2D vaginal y 3D HDlive de endometrios en las fases proliferativa y secretora con sus típicas imágenes morfológicas y grosores. La parte inferior de la imagen muestra un típico pólipo endometrial y un mucocelo a los que haremos mención más adelante.

### **LA MORFOLOGÍA**

Clásicamente se han considerado seis tipos de ecogenicidad endometrial (1). Los tres primeros, poco ecogénicos y homogéneos corresponderían a la fase estrogénica y su grosor aumentaría al aproximarse a la ovulación (Figura 29).

Los tres siguientes corresponderían a la fase peri ovulatoria (la línea trilaminar) y a la fase secretora (las líneas deciduales).

El tipo hoy conocido como trilaminar, corresponde a la época peri ovulatoria y secretora inicial, esta formado por una línea refringente central (la luz del endometrio) y dos halos eco negativos periféricos bien delimitados por líneas blanquecinas (Figura 29).

Finalmente los tipos llamados deciduales, son más ecodensos de periferia al centro.

Estas imágenes continúan teniendo vigencia y hemos observado que los mejores índices de implantación se logran a medida que nos acercamos a la línea trilaminar o sobre todo cuando aparece la decidua, los llamados tipo V y VI clásicos.

### LA VOLUMETRÍA

Es imprescindible emplear el sistema VOCAL (Figura 30) que puede combinarse con el de alta definición. Con él es posible diferenciar exactamente lo que es endometrio, en todo su volumen, de lo que es miometrio.

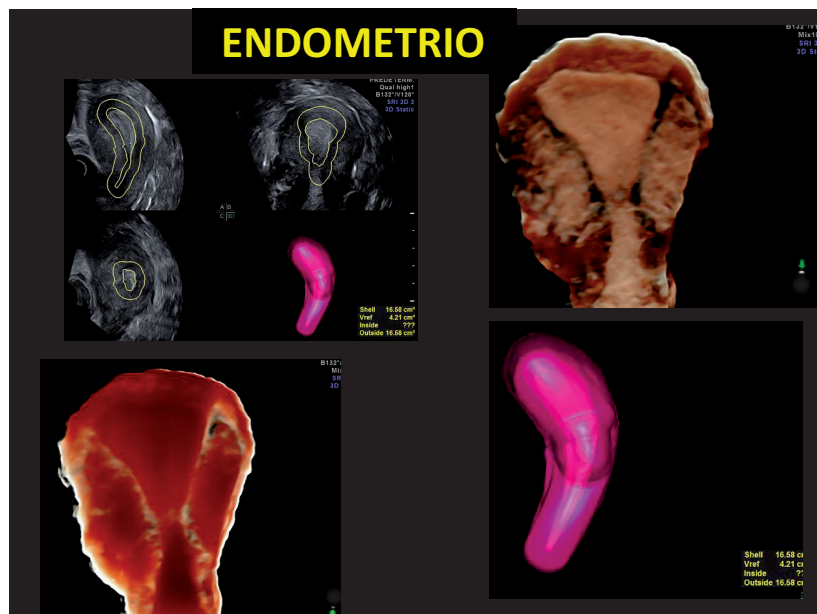


Figura 30

La figura 30 muestra el Sistema VOCAL: Forma ideal de valoración de la receptividad uterina basada en el cálculo del volumen endometrial.

Nuestros resultados muestran que ninguna mujer quedó gestante cuando el volumen total endometrial fue inferior a 2 cc, sólo se logró en el 5% cuando éste fue de 2 a 3 cc y en todos los casos en los que se logró gestación (39,6%), el volumen endometrial fue superior o igual a 6 cc.

Es evidente que debe emplearse este parámetro, en vez de los anteriormente mencionados por su mayor especificidad. (Figuras 31 y 32)

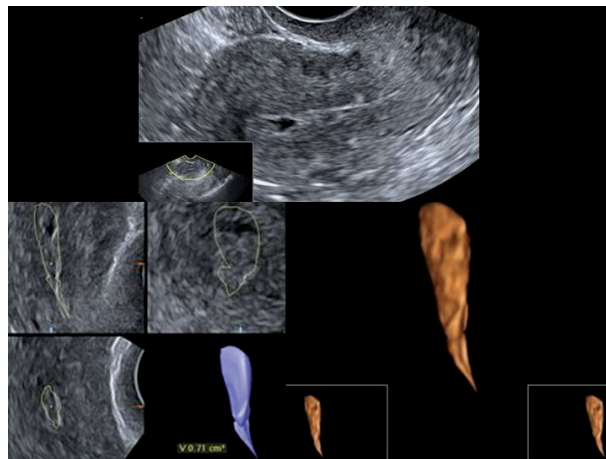


Figura 31

Comparación 2D vaginal / 4D sistema VOCAL y “tijera” en un endometrio poco receptivo. El ecógrafo directamente señala un volumen endometrial insuficiente. Igualmente dibuja completamente el endometrio. Obsérvese no sólo su finura, sino su escasa homogeneidad. El volumen total está muy por bajo del recomendado para la transferencia. En estos casos o se potencia su crecimiento durante el ciclo con valerianato de estradiol o debe transferirse en ciclos sucesivos.

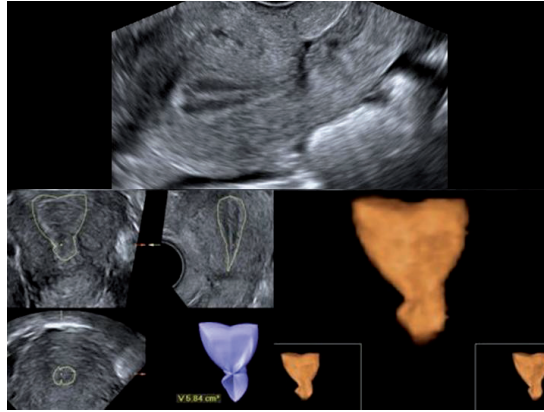


Figura 32

Comparación 2D vaginal / 4D sistema VOCAL en un endometrio receptivo. El aparato directamente marca un volumen endometrial suficiente. Igualmente dibuja completamente el endometrio. Compárese con la figura anterior.

## **PATOLOGÍA ENDOCRINA: OVARIOS POLIQUÍSTICOS**

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos es diagnosticado de acuerdo a los criterios establecidos en la reunión de Rotterdam en el año 2003 entre las Asociaciones Europea de Reproducción Humana (ESHRE) y la Asociación Americana de Radiología (ASRM) y resumidamente son:

- 1.- Oligo-ovulación y/o anovulación
- 2.- Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo  
(aumento de la Testosterona libre, Androstendiona y dihidroepiandrosterona)
- 3.- Ovarios poliquísticos.

Los criterios diagnósticos ecográficos considerados son:

a.- Doce o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro

b.- Volumen ovárico mayor de 10 cm<sup>3</sup>

Estos criterios son suficientes incluso si sólo están presentes en un ovario.

El criterio de ovarios poliquísticos ecográficos no había sido considerado en clasificaciones anteriores. De aquí la importancia actual de la tecnología que aportamos.

Esta nueva calificación sugiere tener presente las siguientes recomendaciones:

A.- La distribución espacial de los folículos no es importante (Figs. 37 y 38). Hasta esta reunión siempre se consideró su distribución espacial en "radios de bicicleta" o "en rueda de carro".

B.- No se considera ni el volumen ni la ecogenicidad del estroma. Hasta la reunión mencionada se consideraba muy característico, como mencionaremos, su grosor, su refringencia, ambos aumentados, y la valoración de los vasos medulares con Doppler.

C.- Emplear para el diagnóstico sólo ecografía vaginal.

D.- El examen debe ser realizado en fase folicular inicial del ciclo.

E.- Nunca debe valorarse este síndrome ecográficamente si se ha medicado a la mujer con anovuladores.

F.- El estudio vascular Doppler no debe tomarse en consideración.



Es evidente que no es necesario emplear la ecografía 3D ni la ecografía HDLive para llegar a observar los criterios ecográficos antes mencionados, pero las imágenes que obtenemos ayudan a mejorar la seguridad diagnóstica y la fiabilidad del ecografista.

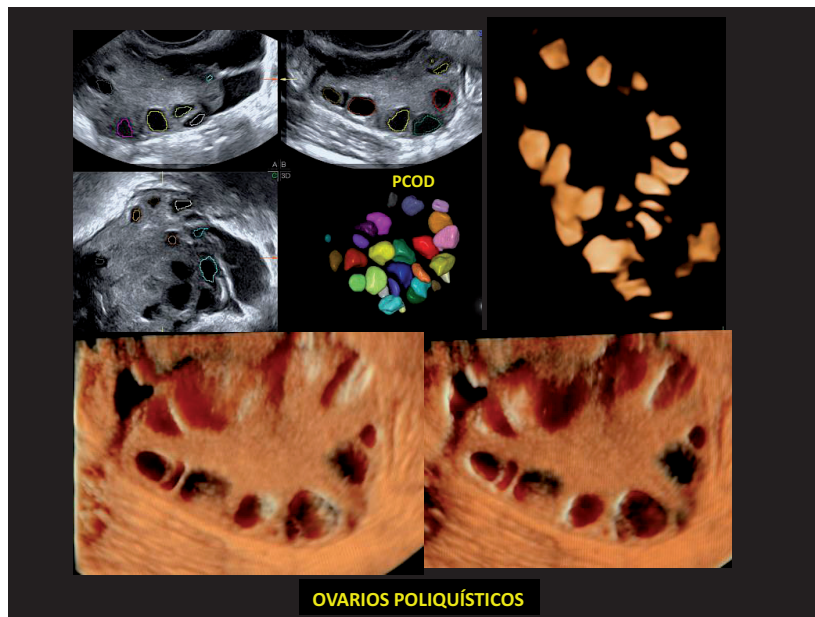


Figura 37

Comparación 2D en planos ortogonales, sistema AVC (folículos en colores), modo inverso (arriba derecha, con los folículos distribuidos en rueda de carro) y abajo, la alta resolución ecográfica. Cada uno de estos modos es suficiente para alcanzar el diagnóstico, pero la belleza del último es insuperable

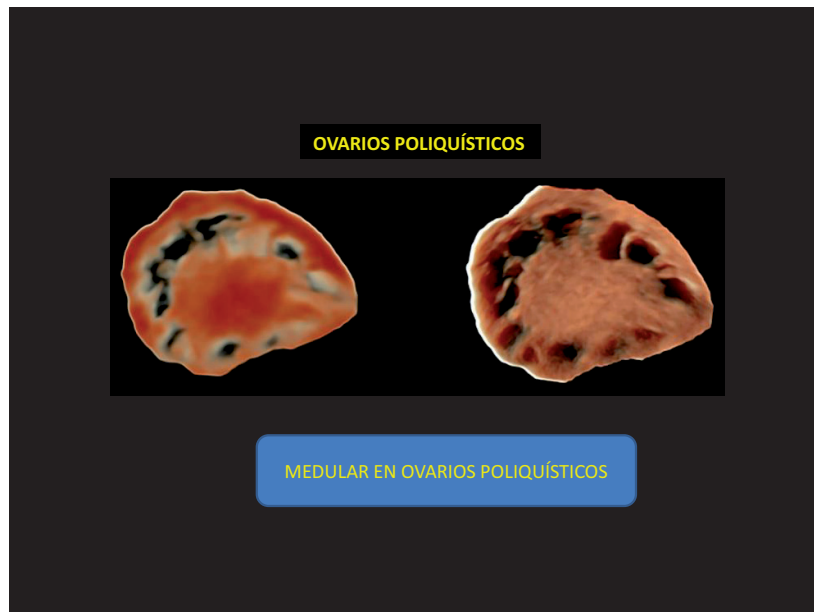


Figura 38

Alta resolución ecográfica con máxima iluminación y sin ella que muestra los criterios diagnósticos de Rotterdam con una nitidez increíble. Obsérvese el grosor de la medular ovárica, muy característico.

## LAS MALFORMACIONES MULLERIANAS

Constituyen un grupo heterogéneo de anomalías congénitas que resultan bien de la ausencia de desarrollo, fusión anómala o incompleta o defecto total o parcial de la recanalización de los conductos de Müller.

En numerosas de estas pacientes, estas malformaciones uterinas han sido relacionadas con infertilidad, pérdidas gestacionales recurrentes, prematuridad y otras complicaciones obstétricas.

Muchas de estas pacientes son totalmente asintomáticas tanto en el ámbito ginecológico como el obstétrico, realizándose el diagnóstico post mortem o casualmente durante un acto quirúrgico. Es por ello que desconocemos con exactitud cuál es su incidencia.

La clasificación, internacionalmente más empleada, para las malformaciones Mülllerianas es la antigua (modificada) de la Sociedad Americana de Fertilidad. Dicha clasificación las divide en siete grupos:

- El grupo 1: Agenesias uterinas.
- El grupo 2: Úteros unicornes.
- El grupo 3: Útero didelfo exclusivamente.
- El grupo 4: Úteros bicornes.
- El grupo 5: Úteros septos.
- El grupo 6: Úteros arquatus.
- El grupo 7: Úteros expuestos durante la gestación de la madre al dietilestilbestrol.

Realizar un diagnóstico diferencial entre útero bicorne y útero septo (a veces incluso con el arquito) resulta muy complejo con la Histerosalpingografía y con la ecografía 2D transvaginal.

Hoy tenemos que recurrir a la ecografía 3D, como aquí mostramos, y es recomendable la RM para casos muy complejos (Figuras 39 y 40).

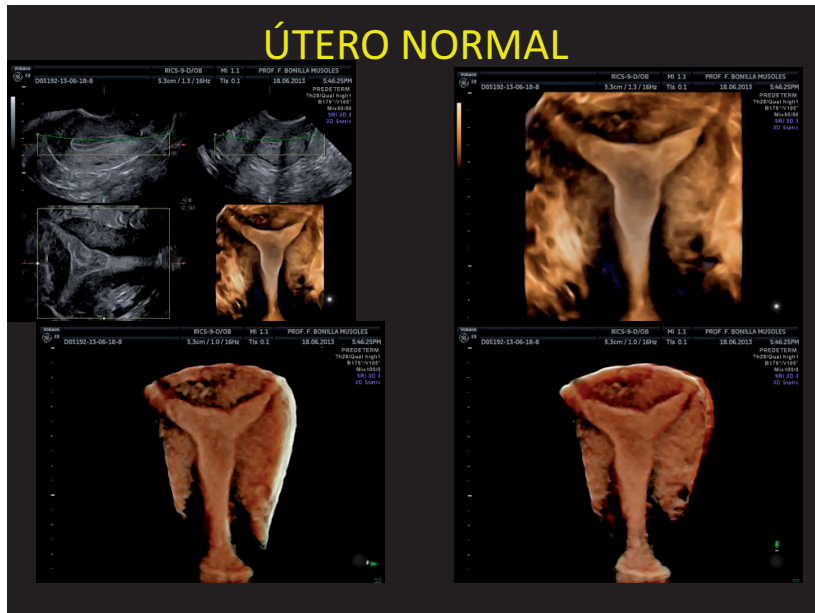


Figura 39

Ecografía de alta definición de un útero infantil con fondo en copa muy semejnte al que se observa en los úteros bicornes. La definición de miometrio y endometrio es perfecta y puede verse todo el cuello uterino

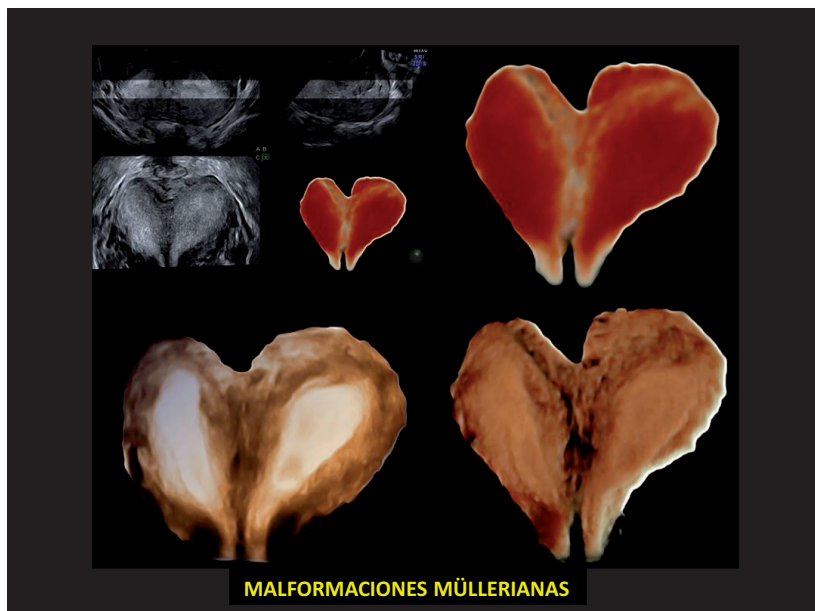


Figura 40

La figura 40 muestra una malformación Mülleriana estudiada con 2D vaginal en planos ortogonales (arriba izquierda) y con Alta definición. La visión coronal del útero tras emplear el sistema de “corte mágico” o “tijera” permite ver el fondo del útero, algo fundamental para el diagnóstico diferencial. Se ve la escotadura imprescindible en los úteros bicornes y la separación de los dos cuernos con sus dos endometrios. Se aprecia, difícilísimo con otras técnicas, como el canal también muestra un septo. La definición que obtenemos con la alta definición es excepcional.

## **PATOLOGÍA ENDOMETRIAL**

### **PÓLIPOS**

Son tumores procedentes de la mucosa endometrial formados por un eje vascular central en un magma de estroma y recubiertos por mucosa de endometrio que, en la gran mayoría de casos, responde a estímulos hormonales. Tienen, generalmente, un pequeño y estrecho pedículo de implantación, por lo que resultan sencillos de extirpar.

Su eje vascular central pedicular facilita enormemente el diagnóstico cuando empleamos el Doppler.

Son tumores benignos en general, pues solo un 3-4% se malignizan, pero pueden afectar la fertilidad. Por estas dos situaciones su extirpación es imprescindible.

La ecografía 3D, especialmente la que empleamos en esta tesis, permite definir:

- Situación o localización en cavidad del pólipo.
- Tamaño del pólipo.
- Forma del pólipo.
- La amplitud de su pedículo de fijación
- Realiza el diagnóstico diferencial con el mioma submucoso.

Todos estos datos resultarán de capital importancia para que el ginecólogo histeroscopista actúe con la mayor seguridad (Figuras 29 y 41 a 43)

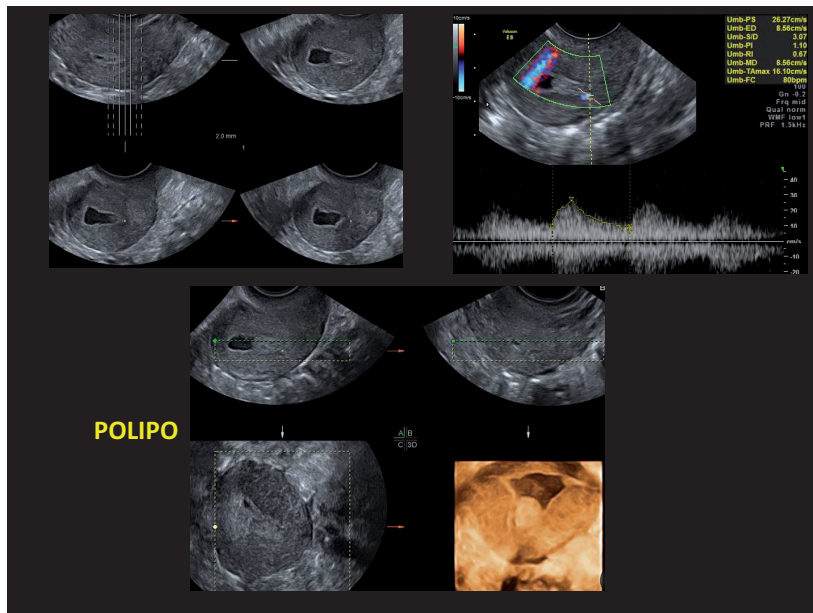


Figura 41

Ecografía 3D en planos ortogonales y Doppler de un pólipo situado cerca del canal cervical, provocando un mucometra, lo que permite mejor aún su visión. La parte inferior de la imagen es una comparación entre las ecografías 2D y 3D. La imagen Doppler muestra claramente el eje vascular único entrando por el pedículo.

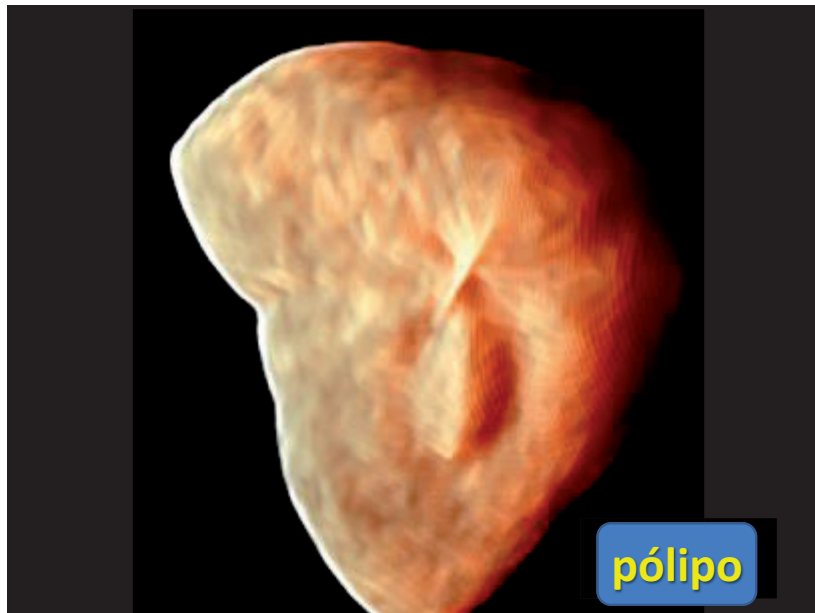


Figura 42: Ecografía HDLive de la cavidad uterina con pólipo en su interior.



Figura 43: Mostramos otro caso de pólipo endometrial esta vez fotografiado en el sistema cáscara, para ver su localización, en sistema corte mágico para verlo de forma aislada y en ecografía 3D modo inverso, donde el pólipo aparece en “negativo”.

## OTRAS PATOLOGÍAS ENDOMETRIALES DE INTERÉS

La presencia de moco a nivel de la cavidad endometrial imposibilita la implantación ovular. La figura 41 muestra una cavidad uterina distendida por la presencia de moco. Es lo que denominamos un **mucometra**.

Las figuras 44 y 45 muestran un caso de **hiperplasia quística atrófica**, muy parecida a la hiperplasia glandular quística, consecuencia de disfunciones endocrinas y que cursa con hemorragia uterina disfuncional y mala receptividad endometrial.

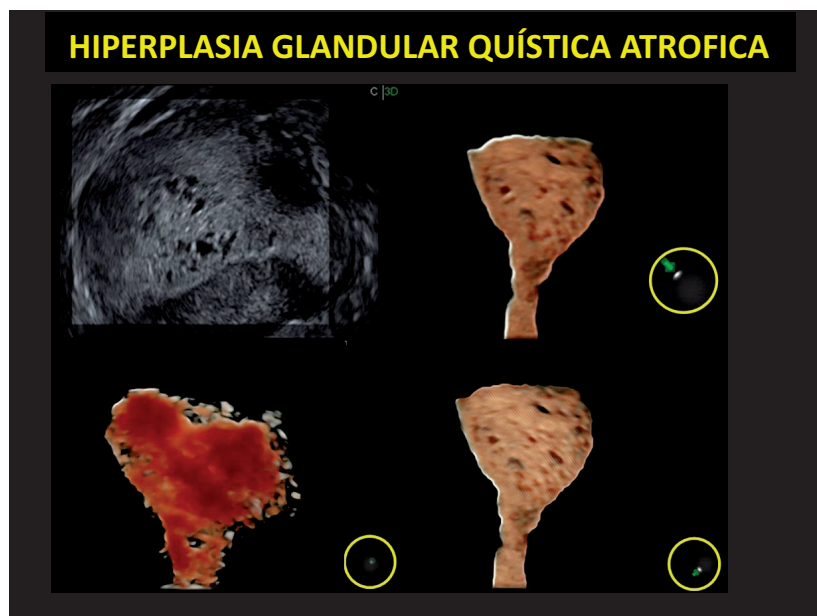


Figura 44

Mostramos en 2D, arriba e izquierda, y en 4D de alta definición el caso mencionado de hiperplasia.



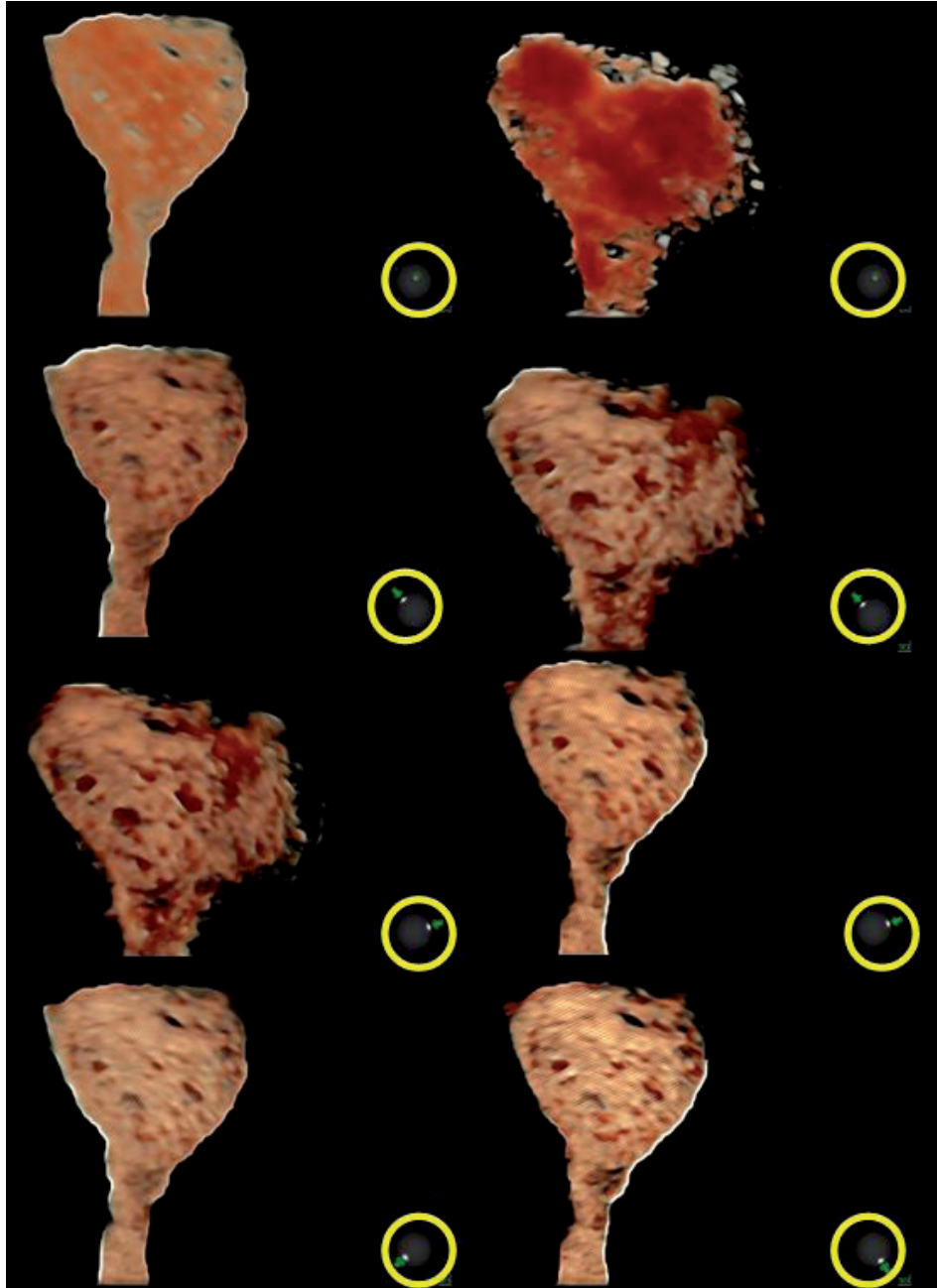


Figura 45

Al aumentar el tamaño de la imagen y comparar así la alta definición y la máxima luminosidad, podemos ver perfectamente los quistes glandulares.

## LOS MIOMAS

Investigaciones con estudios de meta-análisis han mostrado que sólo los miomas submucosos “pueden” alterar la fertilidad.

Respecto a los miomas intramurales se discute (Cochrane) cuánto y cómo pueden afectar a la cavidad uterina. Los miomas subserosos carecen de trascendencia en el campo de la fertilidad.

Es, pues, evidente que debe llegarse al mejor diagnóstico posible sobre la localización de los miomas, el número y la afectación de la línea endometrial antes de tomar decisiones terapéuticas bien quirúrgicas, bien de técnicas de RA.

Es aquí donde la ecografía tiene su inmediata aplicación y deben emplearse los modos más avanzados para alcanzar la meta deseada (Figura 46).

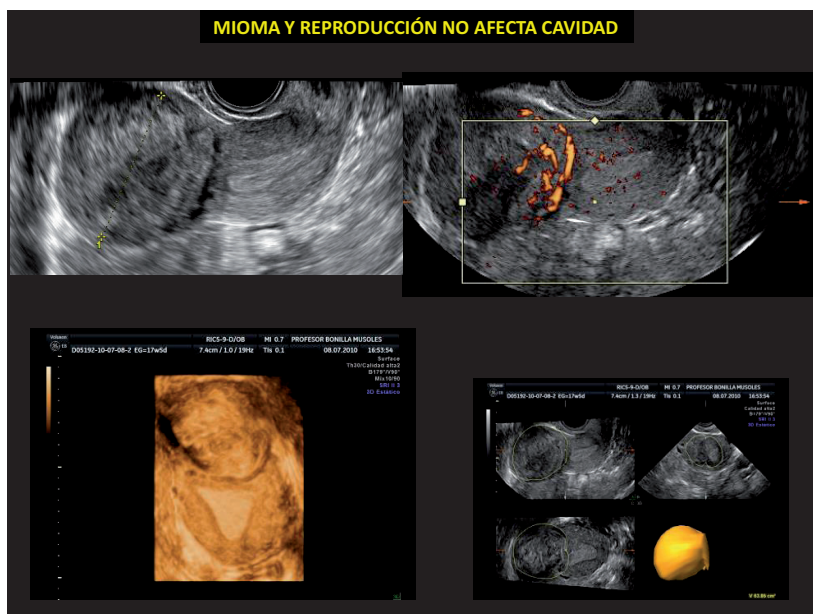


Figura 46

La Figura 46 da una idea muy real de lo que permite definir claramente la ecografía ante los miomas. Se trata de un mioma fundamentalmente subseroso pero con amplia base de implantación intramural. Tanto el Doppler como la 3D/4D permiten ver claramente que la mucosa endometrial no está ni afecta ni desplazada.

## **EL DISPOSITIVO INTRAUTERINO (DIU)**

Se considera a la ecografía vaginal como la técnica de control idónea tanto de los DIU como de otros cuerpos extraños.

Generalmente sólo se considera la ecografía 2D vaginal, pero en los últimos años la ecografía 3D/4D ha superado en expectativas

Ciertos problemas de inserción (descenso, incarceration, migración, inversión, roturas, etc.) sólo pueden verse con esta tecnología, debiendo de recurrir excepcionalmente a técnicas radiológicas más sofisticadas (RM o TAC).

La ecografía:

- Identifica siempre el DIU
- Identifica el tipo de DIU que porta la paciente (en el 89% de los casos), incluso los más complejos (Figura 48).
- Identifica, finalmente, la exacta localización. La distancia a fondo de útero es considerada como el estándar dorado de la correcta colocación. Este factor es importantísimo en el caso de DIU intrauterinos en pacientes gestantes (Figura 50)

Mostramos varios ejemplos de este aparato (Figuras 47 a 50)

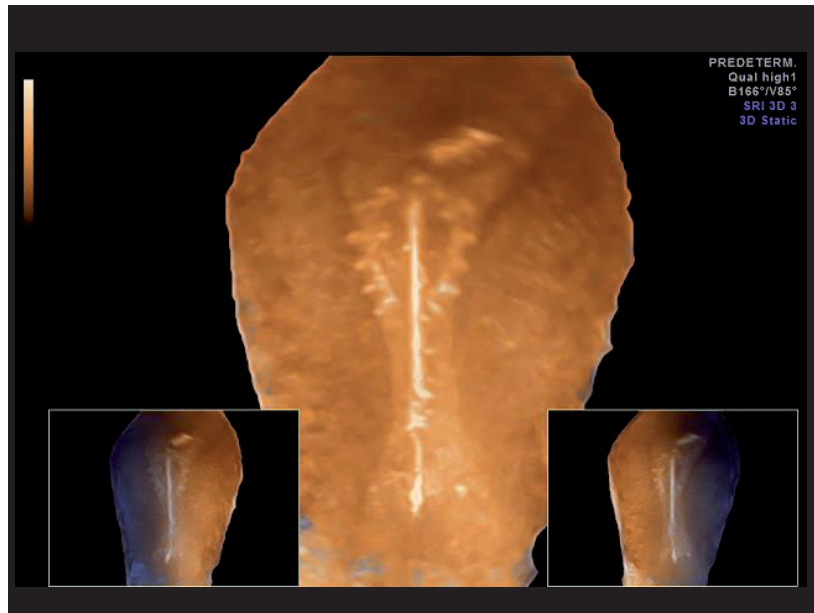


Figura 47

Identificación de un dispositivo multiloop con sus alas perfectamente colocado. La ecografía 3D identifica el tipo de DIU en el 90% de casos.

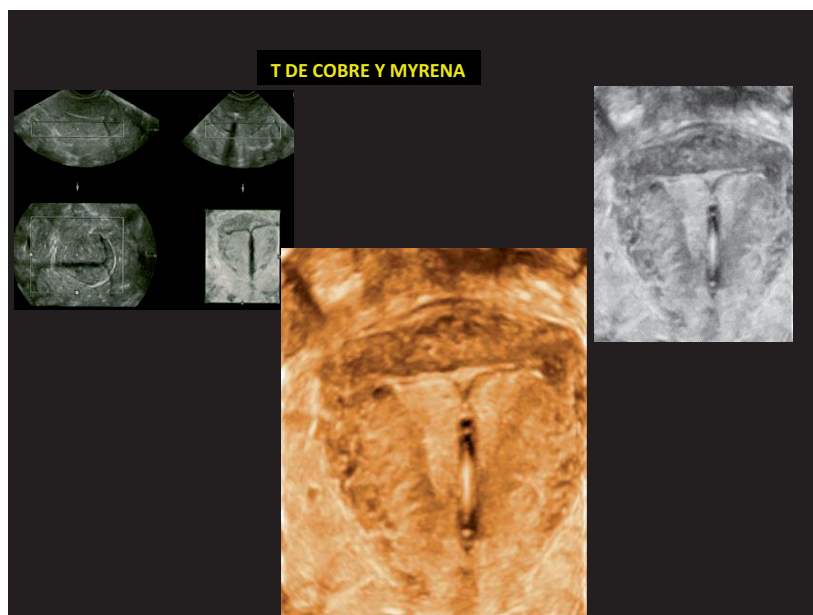


Figura 48

La Figura 48 muestra la capacidad diagnóstica de la ecografía de alta definición, con un dispositivo de levonorgestrel que es el más difícil de identificar y definir con la ecografía.

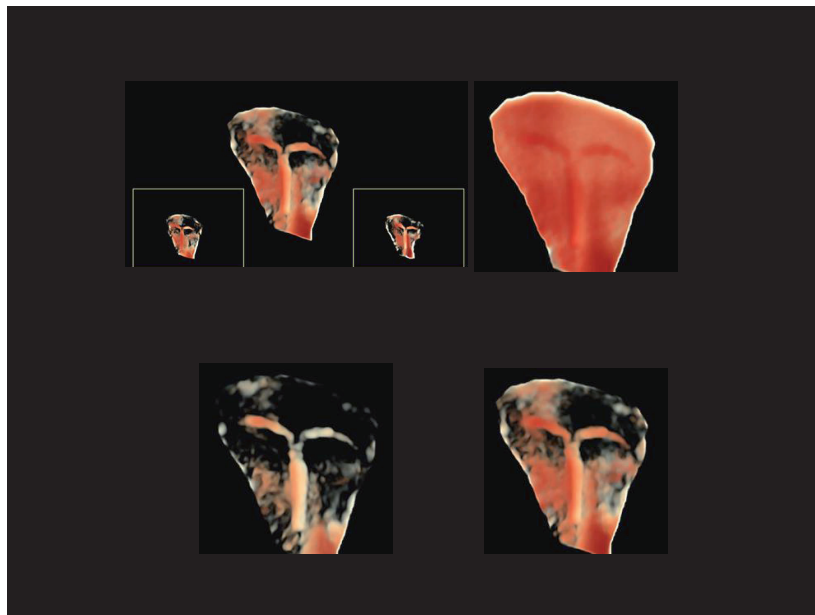


Figura 49

Mostramos un dispositivo en forma de T (T de cobre). Al combinar la alta definición con la máxima luminosidad se obtienen imágenes espectaculares.

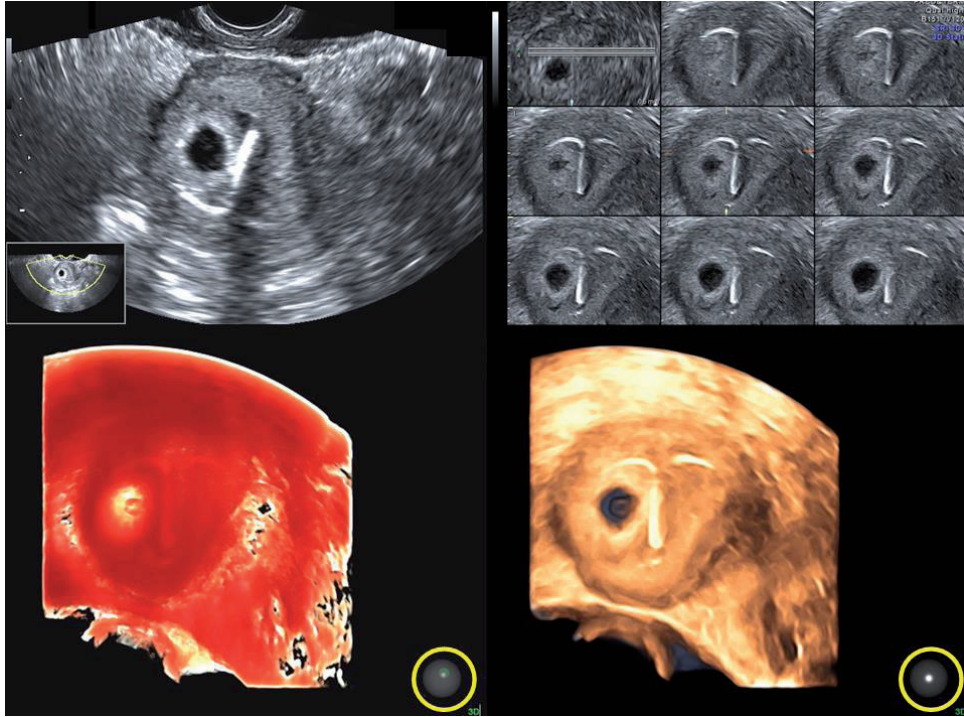


Figura 50

Las imágenes que mostramos permiten ver claramente el DIU situado junto al saco gestacional sin alterarlo.

## VALORACIÓN DEL CÉRVIX UTERINO

La incompetencia cervical es la principal causa de aborto tardío.

El diagnóstico amenaza de aborto tardío se basa en:

1- Valoración clínica mediante tacto vaginal de la longitud cervical. Posee muy escaso valor. Sólo tiene interés en casos extremos.

2- Valoración ecográfica vaginal de la longitud cervical. Se emplean los siguientes criterios:

- Acortamiento cervical. El cérvix normal mide de 30 a 35 mm. El cérvix se considera acortado cuando mide menos de 15 mm.
- El *funneling* (apertura del OCI y prolongación en el canal). La apertura debe superar los 6 mm.
- Dilatación del canal cervical

Son de menor trascendencia o forman parte de los anteriores:

- Diámetro del OCI (forma parte del *funneling*)
- Apertura del canal cervical
- Morfología del canal cervical
- Imagen morfológica del segmento uterino inferior
- Grosor del segmento uterino inferior

Los nuevos modos ecográficos de VOCAL y HDlive facilitan su diagnóstico

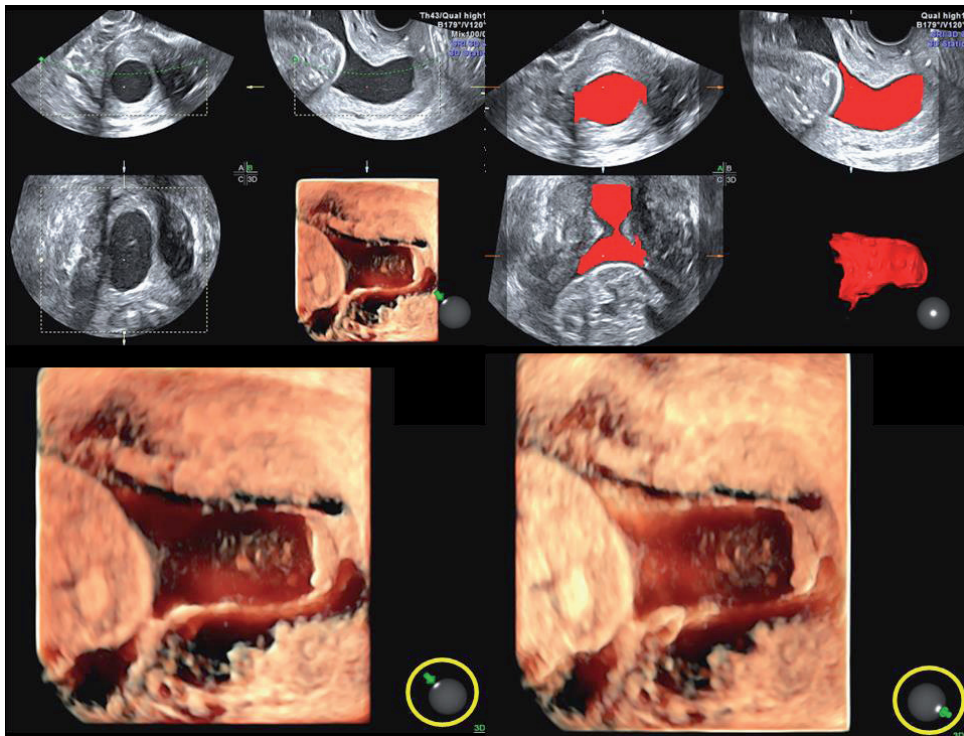


Figura 51

Arriba e izquierda 3D de planos ortogonales y HDLive que mostramos a mayor aumento a la derecha y abajo e izquierda. Es obvio que se trata de una gran dilatación del canal, sin la típica forma del funneling. A la derecha lo vemos en AVC señalado en rojo.

## **PATOLOGÍA ANEXIAL BENIGNA: HIDROSALPINX Y QUISTES OVÁRICOS**

Al margen de la patología fuera de los ovarios, como es el hidrosalpinx (Figura 52), la ecografía HDlive permite la valoración de patología ovárica trascendente como quistes puros, foliculares, y patologías benignas como el cistoadenoma seroso y el quiste dermoide (Figuras 53 a 55)



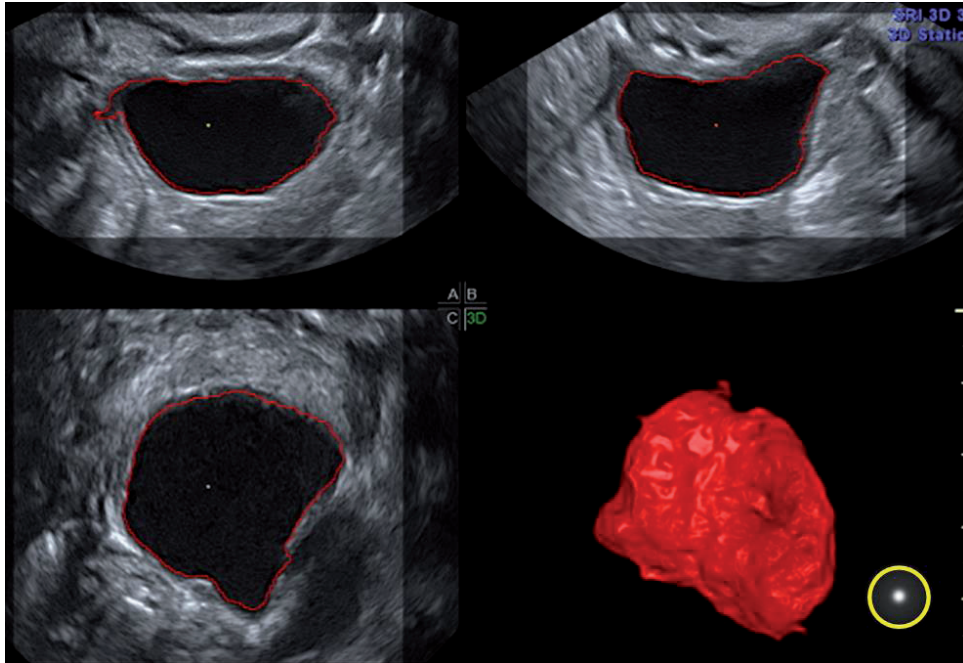


Figura 52: Hidrosalpinx estudiado con AVC y HDlive en visión global

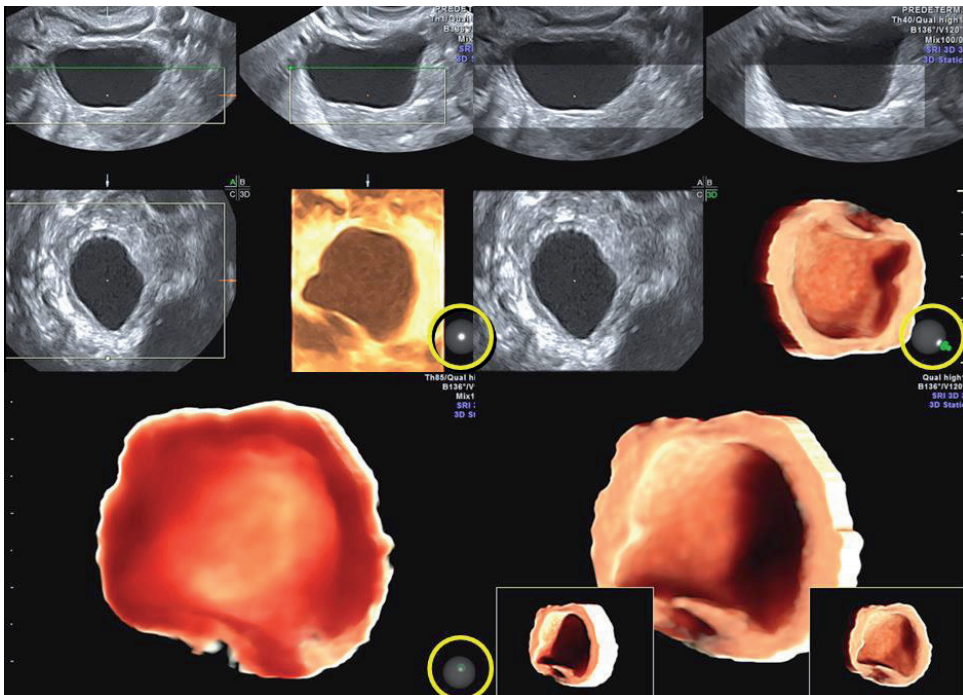


Figura 53: Quistes puros de ovario, luz completa con HDlive.

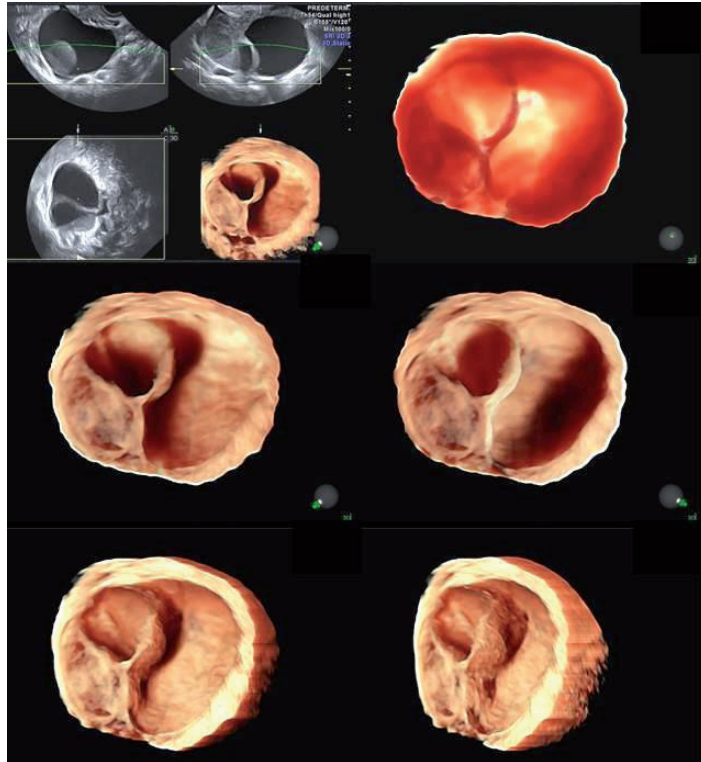
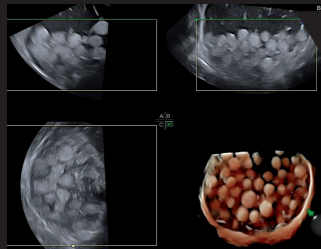
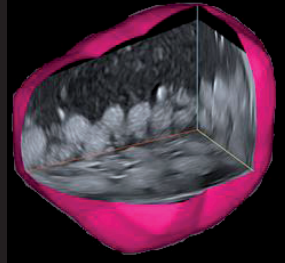
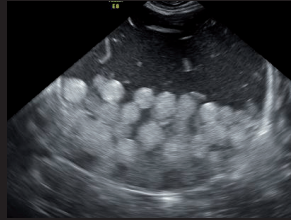


Figura 54

Cistoadenoma seroso. El caso es enormemente concluyente para mostrar el potencial del software en la visión de tabiques internos

## DERMOIDE



## DERMOIDE

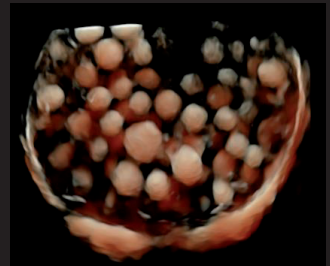
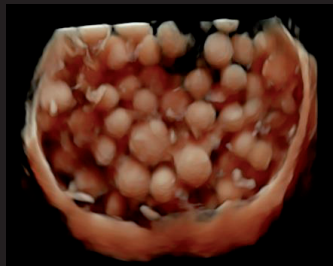
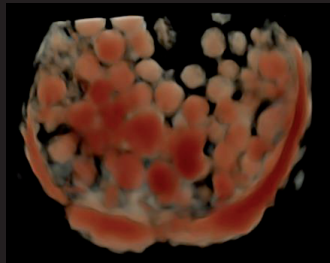
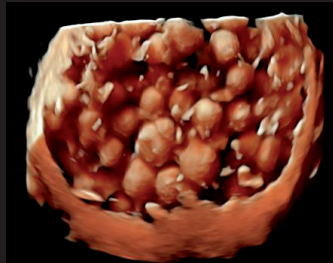


Figura 55 Quiste dermoide

## **APLICACIÓN EN ONCOLOGIA GINECOLÓGICA**

La ecografía vaginal es un componente esencial para el diagnóstico precoz del cáncer de endometrio y de ovario. Esta técnica forma parte del “estándar dorado del diagnóstico”.

Se recomienda que toda mujer en menopausia debería ser examinada una vez al año incluyendo una ecografía vaginal con el fin de determinar la apariencia de las áreas endometriales y ováricas.

En caso de masas anexiales, los criterios ecográficos de benignidad y malignidad se basan en la apariencia del contenido tumoral (quístico, sólido, mixto), presencia de papilas, crecimientos y la visión de ascitis y metástasis.

Los nuevos modos de ultrasonidos 3D (3D/4D de superficie, AVC, VOCAL, modo inverso, 3D angioDoppler, etc.) han permitido obtener imágenes excepcionales de estructuras uterinas y ováricas tanto por vía abdominal como por vía vaginal.

Las imágenes 3D han resultado ser superiores a las convencionales 2D especialmente cuando se ha pretendido ver estructuras anatómicas en superficie como las paredes, tabiques y papilas de tumores ováricos.

La sensibilidad y especificidad de la ecografía 3D ha resultado ser superior a la ecografía 2D sobre todo cuando se ha combinado con el análisis vascular empleando la angiografía digital Doppler color o energía 3D.

Para mejorar las imágenes 3D sólo disponemos hoy de esta nueva tecnología HDlive, a penas descrita en Oncología ginecológica. El ecografista “juega” con la fuente de luz, produciendo la aparición de sombras y luces y aportando un aumento de la percepción de profundidad que mejora la calidad

de la imagen y el diagnóstico, pues las variaciones en la morfología de las estructuras son mejor apreciadas.

Presentamos imágenes diversas de neoplasias ováricas malignas de pequeño tamaño, todas ellas FIGO IA.

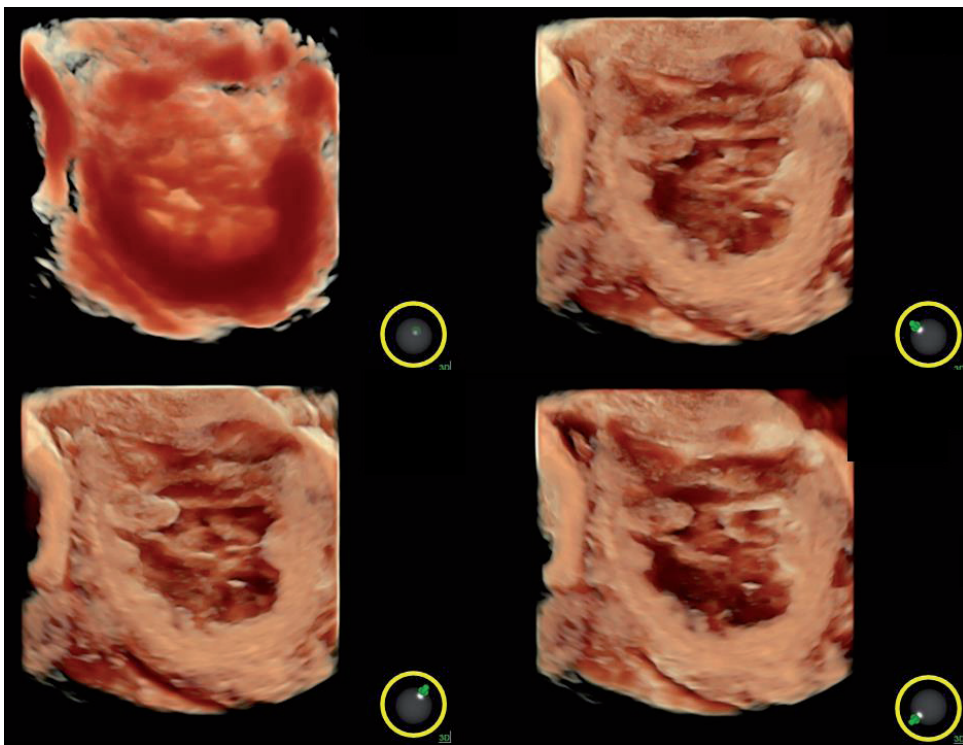


Figura 56

Papilas y tabiques típicamente característicos de malignidad.

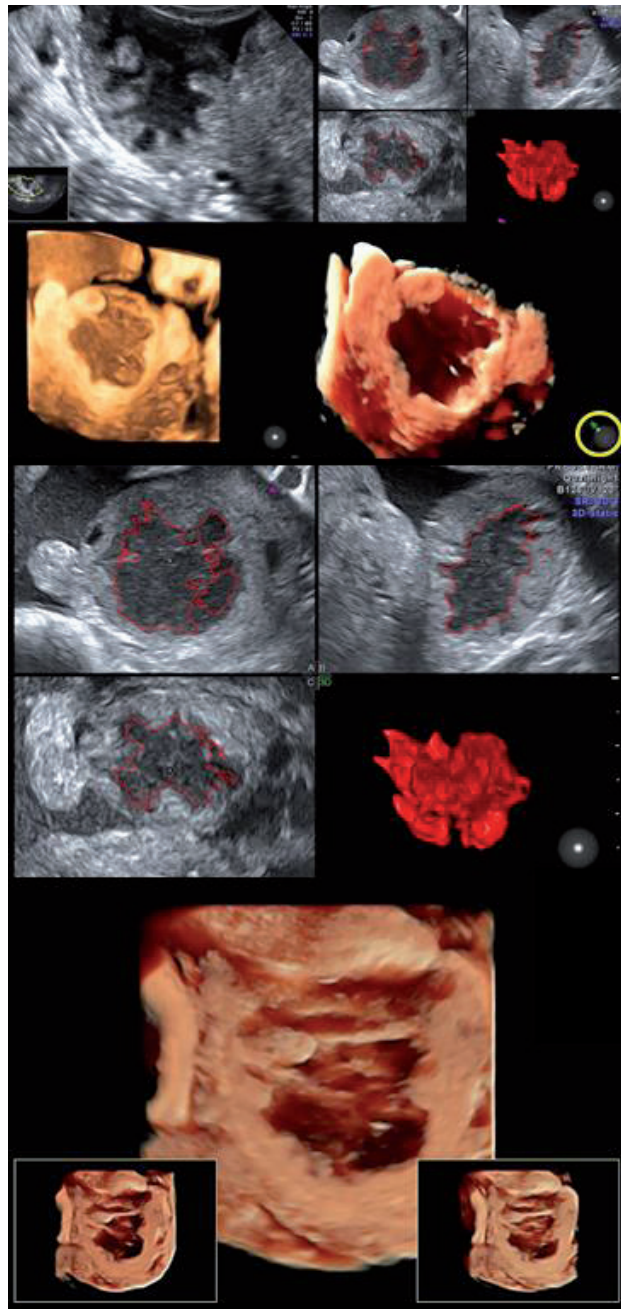


Figura 57

Arriba 2D en planos ortogonales, AVC, 3D de superficie. En el centro AVC y abajo HDLive de la tumoración

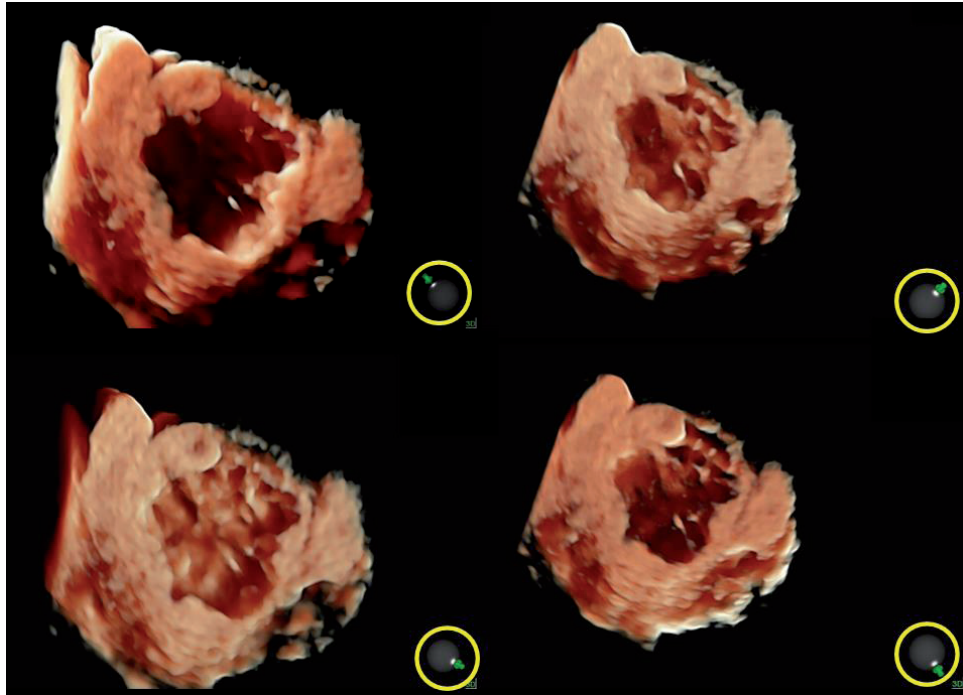


Figura 58

Tumor visto entrando el foco de luz a las 11, 1, 4 y 5 horas. Tanto el interior tumoral como los crecimientos endofíticos son mucho más evidentes al emplear el sistema de luz-sombra. Se completa perfectamente la visión del interior tumoral. La imagen en profundidad es inmejorable

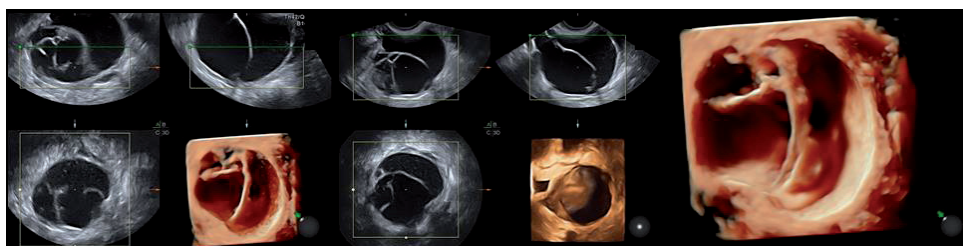


Figura 59

Tumoración quística con tabiques finos y poco homogéneos que, al emplear el sistema de luz, permite ver (derecha), en la profundidad del tumor, pequeños

crecimientos endofíticos que hacen la imagen muy sospechosa y que no se aprecian en los planos ortogonales

## EL ÉXITO REPRODUCTIVO. HDLIVE EN OBSTETRICIA

En la búsqueda del éxito reproductivo es donde la ecografía de alta definición tiene una de sus máximas indicaciones.

El juego de claro oscuros hace que las imágenes que se obtienen de embriones y fetos sean de una calidad excepcional (Figs 47 a 49) e incomparables con las que actualmente disponemos, incluida la ecografía 3D.

Mostramos sólo algunos ejemplos ya que no es la finalidad de esta tesis doctoral.

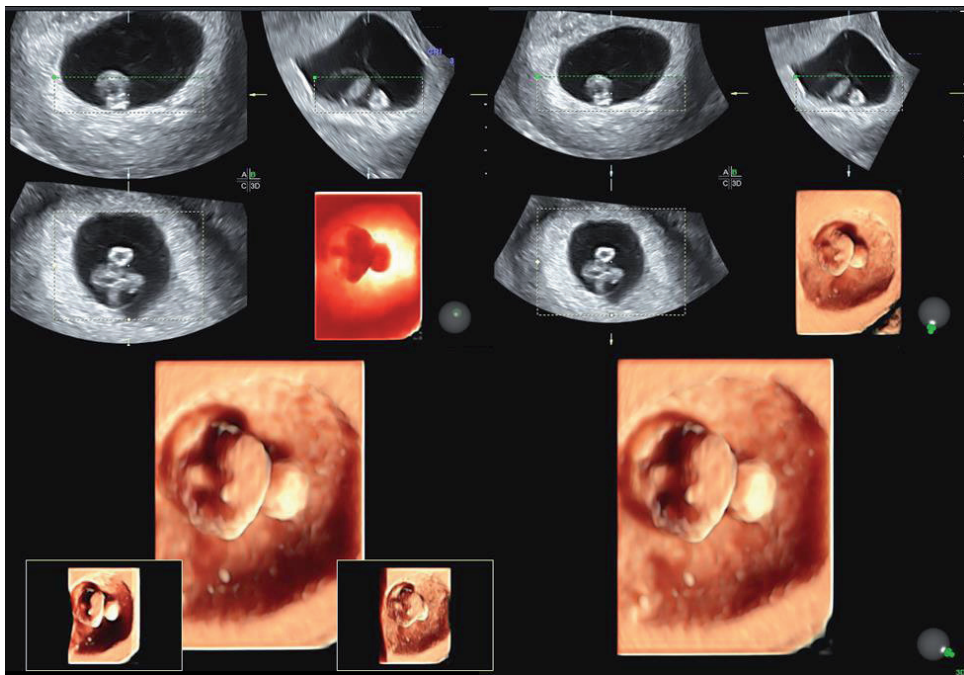


Figura 60

Gestación de 6 semanas y 5 días. En las imágenes superiores mostramos los tres planos ortogonales 2D, la máxima luminosidad y una visión HDLive global. Obsérvese la nitidez del embrión, el conducto onfalomesentérico largo, la



vesícula vitelina que está separada y que han aparecido los esbozos de los miembros superiores e inferiores.

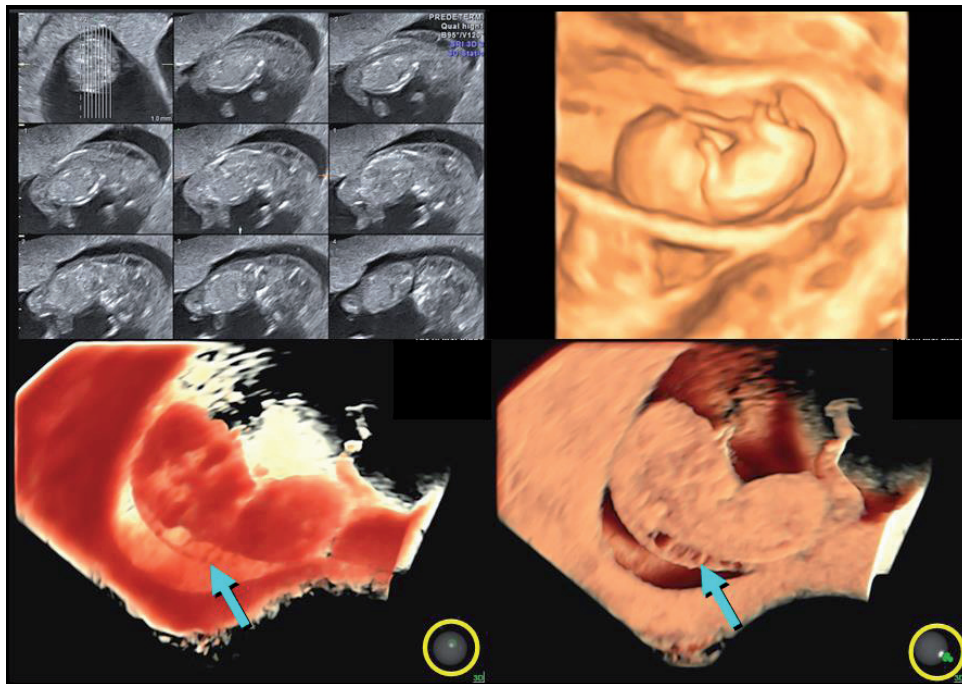


Figura 61

Visión comparativa 2D de una Traslucencia nucal límite de 3mm, con la ecografía 2D, la ecografía 3D poco ilustrativa y la HD live con máxima luminosidad posterior y anterior. El detalle que más llama la atención es que la ecografía HDLive muestra que la TN está tabicada, lo que empeora el pronóstico. La máxima luminosidad posterior resulta imprescindible en el diagnóstico.

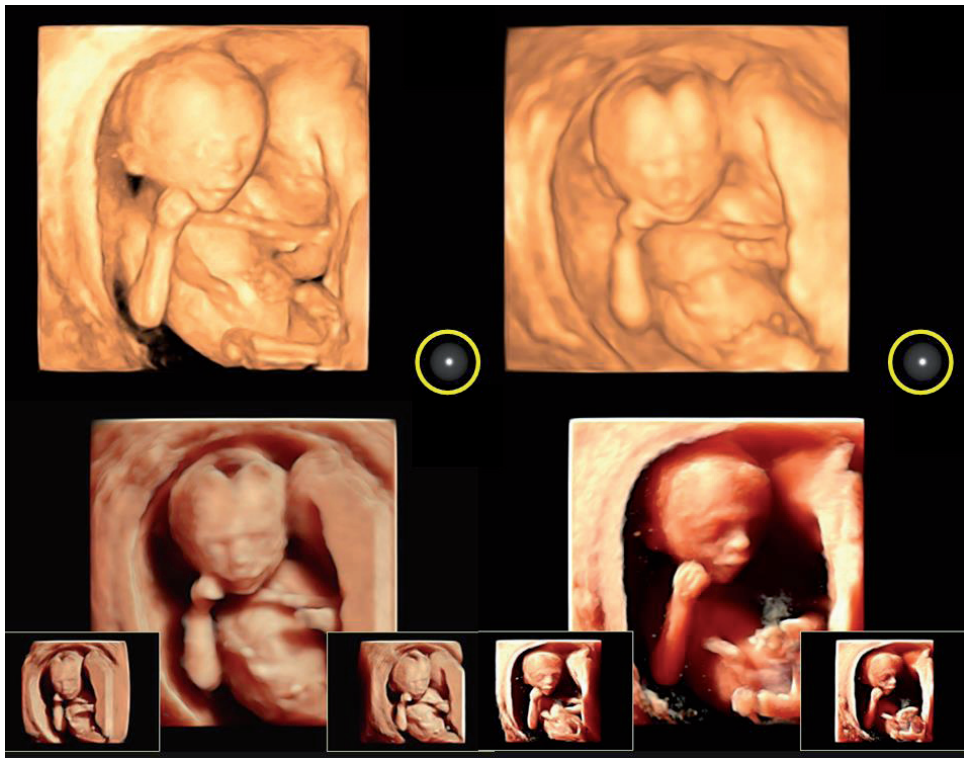


Figura 62

Gestación de 18 semanas. Arriba 3D de superficie con su característico color amarillo global. Las dos imágenes fetales son excelentes. Obsérvese el poder de la HDLive con el sistema de sombras, la diferencia de las imágenes y la calidad alcanzada con este último software.



Figura 63

Gestación de 34 semanas. Compárese la imagen superior izquierda, 3D de superficie, con el resto que mostramos de diversos planos de la cara del feto con el haz de luz. Son de una belleza exquisita. Crean la idea que estamos viendo a un recién nacido.

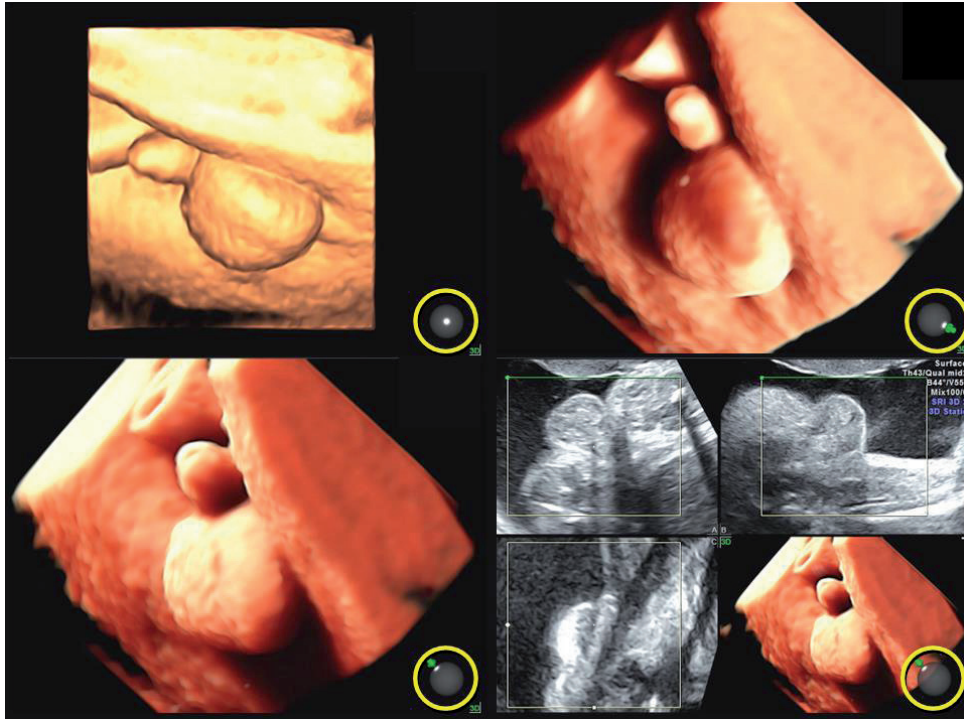


Figura 64

Sexo fetal. Arriba e izquierda pene y testículos vistos con ecografía 3D de superficie. Compárese con las imágenes iluminadas con ecografía HDLive que son mucho más claras y reales.



Figura 65

Gestación gemelar de 8 semanas. Planos ortogonales, 3D de superficie y HDLive con luz directa y con máxima luminosidad

# **DISCUSIÓN**



Los resultados descritos recopilan algunos de los trabajos anteriormente publicados por nuestro grupo y otros **(1-45)** que hemos actualizado debido a las nuevas tecnologías empleadas en esta tesis doctoral, que hacen que la frecuencia de imágenes que observamos (por ejemplo dentro del folículo previamente a la ovulación) y la calidad de las mismas (por ejemplo los cuerpos lúteos), sean incomparablemente mejores.

**En ciclos espontáneos** se ha comprobado que no es imprescindible realizar controles exhaustivos ni determinaciones hormonales seriadas (De La Fuente, 2007, comunicación personal), pues la curva de crecimiento folicular va pareja a la de la producción de estradiol, y que el folículo seleccionado no lo está antes de 6 días de desarrollo.

Se evidencia pues, que sólo esta técnica puede controlar en poco espacio de tiempo el crecimiento folicular, tipo de evolución (progresiva o regresión) y aparición de imágenes sugestivas de ovulación y cuerpo lúteo.

Ello ha resultado un gran hallazgo de enorme trascendencia clínica.

**En ciclos inducidos** la ecografía ha resultado ser la ayuda ideal para la selección de las pacientes a tratar y para aconsejar y elegir el protocolo de inducción. Algo que hasta ahora sólo estaba en manos de la Endocrinología.

Igualmente, la ecografía ha guiado el momento para la administración de la hCG, la rLH o el agonista. De esta forma ha permitido recolectar la mayor cantidad de oocitos, optimizar su maduración y lo que es mejor, conseguir la mejor calidad oocitaria para lograr en cultivos los mejores embriones y, consecuentemente, mayores tasas de embarazo.

Para ello se han llevado a cabo investigaciones tanto en el tamaño y volumen foliculares como en la vascularización.

- Tamaño folicular

Varía según el tipo de protocolo de inducción (con clomifeno, letrozol, gonadotropinas urinarias o recombinantes, con o sin GnRH agonista o antagonista).

Los estudios más recientes se han enfocado hacia el volumen del líquido folicular (33,34) observándose que ciertos volúmenes se corresponden con milímetros de longitud y que el índice de recuperación de los oocitos es superior en folículos de 18-20 mm, cayendo drásticamente por debajo de los 12 mm y por encima de los 24 mm.

Lo mismo acontece con los índices de fertilización y clivage, que son mayores cuando el volumen folicular es superior a 1 cc. (> 12 mm) y alcanza el 92% para folículos entre 6 y 7 cc (33,34).

Por ello y ya que el folículo dominante no afecta a la fertilización y clivage de la cohorte, se ha sugerido que deben aspirarse aquellos que superan los 12 mm y que la administración del hCG debe ser independiente del volumen del folículo dominante, de forma que se obtengan la mayor cantidad de folículos entre 18-20 mm sin esperar a 24mm. Se ha observado igualmente que folículos con un volumen menor de 2 cc en la aspiración, o diámetros < 16 mm tienen índices de embarazo mucho más bajos (34). Estos hallazgos concuerdan con otros (35) que han hallado superiores índices de fertilización (71,4% vs 58,2%) y de embarazo (47% vs 14%) en folículos grandes ( $\geq 2$  cc,  $\geq 16$  mm) versus folículos pequeños.

- El volumen folicular.

Hemos descrito que con ecografía AVC y VOCAL a medida que disminuye el volumen ovárico, independientemente de la edad, lo hace el número total de folículos antrales. También se ha observado que, cuando se la



edad, tiene en cuenta la edad, el volumen ovárico disminuye de forma más rápida a partir de los 37 años. Este fenómeno es mucho más evidente cuanto se superan los 40 años (4).

- El volumen ovárico

Hemos comprobado, a igual que otros grupos de trabajo (5-8,22,25), que comparando con los valores de la FSH basal, la caída del volumen tiene una sensibilidad diagnóstica de reserva muy superior (5).

Pero igualmente interesante ha sido observar que en mujeres infértiles el volumen ovárico, correlacionaba mejor que la edad, la FSH en el día + 3, el pico de estradiol, tanto por ciento de cancelaciones, número de oocitos recuperados e índice de gestaciones en programas de FIV (5-8).

Dentro del volumen ovárico, el número de folículos antrales determinados los días +2 a +5, se correlaciona mejor con el número de oocitos que se obtienen en aspiraciones foliculares que la edad de la mujer y los valores de FSH (9-11). Es decir, se correlaciona realmente con la reserva ovárica (12).

Al estudiar el volumen ovárico, el recuento de folículos antrales en ambos ovarios inferior o igual a 10, aumenta de forma significativa el riesgo de cancelaciones (11,13). Incluso se ha observado (1,14) que existen mujeres con volúmenes ováricos pequeños y bajo número de folículos antrales, pero con valores de FSH y estradiol normales (1,14).

Recientemente se han aplicado las determinaciones de la hormona antimülleriana e de la inhibina para relacionar estos mismos parámetros (15,69) comparándolos con la FSH, el estradiol, el volumen ovárico y la cantidad de folículos antrales. En bajas respondedoras (crecimiento de un máximo de 4 oocitos/ciclo o las que se cancelan) el mejor parámetro predictivo fue el recuento de folículos antrales junto con la hormona antimülleriana.

En mujeres sometidas a FIV, se ha comprobado que el número de folículos antrales se correlaciona con el volumen ovárico. Y que éste es mejor que el propio volumen y los valores hormonales (FSH, Estradiol, inhibina B, hormona antimülleriana) cuando se compara con el número de oocitos obtenidos por punción. Por ello se recomienda el cálculo de los folículos antrales como test de reserva previo a la inducción (19). De todas estas investigaciones puede resumirse (20) que el hallazgo de un número de folículos antrales bajo ( $\leq 5$ ) antes de la estimulación ovárica se acompañará muy probablemente de una mala respuesta ovárica (14-15,25)

- Vascularización folicular

La angiogénesis juega un papel crítico en varios procesos reproductivos como el desarrollo del folículo dominante, formación del cuerpo lúteo (21-25), crecimiento endometrial e implantación y desarrollo inicial del saco gestacional (3-4,12,36-44,77).

Se ha observado (1, 41-43) siguiendo un criterio de vascularización folicular basado en el porcentaje de la circunferencia folicular ocupada por vasos,

- grado 1: < 25%;
- grado 2: 26 - 50%;
- grado 3: 51 - 75%;
- grado 4: 76-100%;

que a mayor vascularización (grado 3 y 4), los índices de fertilización y gestación son mejores (34,7% vs 23,5% para grado 2 y 7,3% para grado 1) (44) y menores los casos de fertilización triploide.

Los mejores índices de recuperación de oocitos y de embarazos se logra con protocolos de aGnRH cuando la hCG se administra de forma que se obtengan el mayor número de folículos de la cohorte entre 15 y 24 mm. La

vascularización observada con Doppler permite que seleccionen aquellos oocitos de mejor calidad.

Sin embargo no todos han llegado a idénticos resultados (25, 45), es decir no hay consenso.

- El modo inverso y el modo AVC

La introducción de estas nuevas modalidades de ecografía, ha abierto nuevas posibilidades para mejorar el estudio de (13,26-32):

1. la valoración del volumen ovárico
2. el número de folículos antrales
3. la volumetría de los mismos
4. endometrial (21,23,26-29,43,45-49,52-54,60-63)
5. estructuras fetales normales quísticas (vesícula, vejiga urinaria, etc.)
6. malformaciones fetales quísticas
7. El corazón fetal normal y varias de sus malformaciones

Antes de los 37 años el número de folículos antrales desciende a una velocidad del 4,8% anual y se acelera al 11,7% a partir de esta edad. Esta caída es independiente del momento del ciclo menstrual, pero concuerda con el número de folículos primordiales que se observaron en los correspondientes estudios histológicos (16).

Se ha aplicado también la ecografía 3D a estos estudios (14,17-19). Los volúmenes obtenidos con estas nuevas aplicaciones no fueron significativamente diferentes de los calculados con 2D empleando la fórmula de la elipsoide ( $\pi/6 \times (\text{diámetro L} + \text{AP} + \text{T})$ ). Nuestro grupo, también comparando con estudios histológicos (14), mostró que el número de folículos antrales en bajas respondedoras era menor que en pacientes normales, todas ellas con valores de FSH dentro de la normalidad, y que el tamaño de estos folículos era ligeramente superior (Media 3,5 mm en normales y 5,5 mm en

bajas respondedoras) debido a que están sometidos a valores de FSH altos pero en el límite (10 a 15 UI).

En estudios semejantes (18) las pacientes con volumen ovárico inferior o igual a 3cm tuvieron índices de gestación del 6,7% mientras que fue del 21,9% en aquellas con volúmenes mayores.

Recientísimas publicaciones (las únicas existentes), enfocadas casi exclusivamente al campo de la Obstetricia, han mostrado que la ecografía HDLive aporta una apariencia de los fetos normales mucho mas realística y natural (85,86, 88-91, 94), incluso se han recopilado imágenes de expresión facial (100). Este realismo también se consigue al analizar malformaciones fetales en gestaciones únicas (85-86,88,89,93,109) y también gemelares (95,96)

Las últimas publicaciones ya se dirigen a alteraciones de órganos o estructuras específicos como:

- Corazón fetal (101,106)
- Paladar blando (107)
- Higroma quístico (97)
- Polo cefálico: Acráneos y anencéfalos (98)
- Cloaca persistente (99)
- Ciclopia y proboscis (103)
- Expresiones, facciones faciales (100)
- Varices vena umbilical (105)

En los últimos meses se ha aplicado ya a Oncología Ginecológica y han aparecido publicados casos de tumores ováricos borderline (87) y tumoraciones malignas (85,86) con una definición tumoral increíble (104)

También se han estudiado casos de patología endometrial mostrando el valor de esta nueva tecnología en el campo ginecológico (86).

En el campo de la Reproducción, esta técnica ha aportado una gran mejoría en la visión del folículo en crecimiento, en el líquido folicular, en el conocimiento del cúmulo ooforo y de la granulosa (92).

Como señalamos, parece ser revolucionaria la técnica para la facilitación del diagnóstico de ovarios poliquísticos y en la hiperestimulación (92).

La presente Tesis Doctoral muestra imágenes del desarrollo folicular obtenidas en casos de ciclos espontáneos y de Reproducción Asistida y lo hacemos seriadamente de forma que se trata del primer trabajo de la literatura mundial tan completo.

Las imágenes, además de su belleza, resultan muy útiles para que las pacientes entiendan este proceso tan complejo del desarrollo folicular, especialmente si están siendo sometidas a procedimientos de Reproducción Asistida (109).

Nos ha resultado de especial interés social para explicar procesos de patología endocrina, como la anovulación crónica en el Síndrome de ovario poliquístico.

Las imágenes de HDLive nos han resultado igualmente muy útiles para la docencia médica y de estudiantes de Obstetricia y Ginecología ya que éstas semejan el estado y la apariencia "natural" de tejidos y órganos.

Con la ecografía de alta definición, aplicada en Obstetricia y Ginecología, y mediante la combinación de luces y sombras, se obtiene la creación de imágenes espectaculares, que semejan las situaciones más naturales, y que resultan incomparables con las que, hasta la actualidad, hemos estado obteniendo con ecografía 2D, 3D/4D y otras modalidades.

A pesar de la experiencia aquí mostrada, debemos reconocer que esta nueva tecnología necesita de más experiencia por otros investigadores y en otras áreas de nuestra especialidad.

# **CONCLUSIONES**





1- Sin duda alguna, y desde la incorporación de la vía transvaginal en 1982, la ecografía HDlive supone una nueva e inmensa mejora de la calidad de la imagen ecográfica.

2- La creación de claro oscuros, con sombras, donde se produce la reflexión de la luz, hace que obtengamos imágenes ecográficas mucho más reales. La ecografía 3D/4D, que es la base de este nuevo software, sólo puede aumentar la luminosidad incrementando o disminuyendo la amplitud de la onda sónica, por lo que ésta aumenta o disminuye de forma global y no como en el presente software del HDlive, que puede variarse y angularse seccionalmente cuanto se desee.

3- La ecografía HDlive forma parte del modo 3D/4D, y como éstos, puede emplearse conjuntamente con los modos Doppler, “corte mágico” y VOCAL.

4- Más importante es el hecho de que el ecografista pueda modificar la intensidad de la fuente de luz virtual, pueda cambiar la dirección de esta fuente en cualquier plano del espacio y pueda angularla como desee para lograr la mejor visión espacial.

4- Aunque la mejoría en la calidad de imagen es evidente en todas las situaciones clínicas, hemos observado que es impresionante durante la foliculogénesis y en gestaciones iniciales.

La bibliografía existente es mínima, varias de las citas son fotos aisladas o casos clínicos, pero, a pesar de ello, estamos convencidos de que este nuevo modo ecográfico es realmente revolucionario y que irá aplicándose rápidamente a medida que se haga más económico y accesible.

# **BIBLIOGRAFIA**



1, Bonilla-Musoles, F,

Ecografía vaginal, Doppler y tridimensión en Obstetricia y Ginecología.

Panamericana Edit, Madrid 2000.

2, Campbell S, Gossens L, Goswamy R, Whitehead M

Real-time ultrasonography for determination of ovarian morphology and volume.

Lancet, 1982; 1:425-6,

3, Pavlik EI, DePriest PD, Gallion HH, et al,

Ovarian volume related to age.

Gynecol Oncol. 2000; 77:410-2

4, Flaws LA, Langenberg P, Babus JK, et al,

Ovarian volume and antral follicle counts as indicators of menopausal status.

Menopause, 2001; 8:175-80,

5, Syrop CH, Dawson JD, Husman KJ, et al,

Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle stimulating hormone concentration on day 3.

Hum Reprod. 1999; 14:1752-6,

6, Syrop CH, Willhoite A, Van Voorhis BL

Ovarian volume: a novel outcome predictor for assisted reproduction.

Fertil Steril. 1995;64:1167-71,

7. Syrop CH, Van Voorhis,  
Use of ultrasound to predict and optimize outcomes of ovulation induction,  
En: Karande VC, (ed,) Infertility and Reproductive Medicine,  
Clin North Amer. 2003;14:269-91,
8. Lass A, Skull J, McVeigh E, et al,  
Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation  
induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro ferti1ization can  
predict poor response.  
Hum Reprod, 1997;12:294-7,
9. Tomas C, Nuojuu-Huttunen S, Martikainen H,  
Pre-treatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian  
responsiveness to gonadotropins in in-vitro fertilization,  
Hum Reprod, 1997;12:220-3,
- 10, Sharara FL, Lim J, Mc Clamrock HD.  
The effect of pituitary desensitization on ovarian volume measurements prior to  
in-vitro fertilization.  
Hum Reprod, 1999;14:183-5,

11, Frattarelli JL, Lauria-Costa DF, Miller BT, et al,

Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles.

Fertil Steril. 2000;74:512-7,

12, Sharara FL, Mc Clarnrock HD,

The effect of aging on ovarian volume measurements in infertile women.

Obstet Gynecol. 1999;94:57-60.

13 Castillo JC, De León G, Zelaya A, Raga F, Bonilla-Musoles F.

¿A donde vamos en ultrasonidos? Un esfuerzo para ver la vida intraútero más claramente.

Prog Obstet Ginecol. 2007;50, 224-232

14. Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F, Bonilla-Musoles F, et al.

Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography.

Fertil Steril. 1998;70:671-5.

15. Bancsi LF, Broekmans FJM, Eijkemans MJC, et al.

Predictors of poor ovarian response in in-vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve.

Fertil Steril 2002;77:328-36.

16. Scheffer GJ, Broekmans FJM, Dorland M, et al.

Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility.

Fertil Steril. 1999;72:845- 51.

17. Kyei-Mensah A, Pittrof R, Maconochie N, et al.

Transvaginal three-dimensional ultrasound: reproducibility of ovarian and endometrial volume measurements.

Fertil Steril. 1996;66:718- 22.

18. Schild RL, Knobloch C, Dom C, et al.

The role of ovarian volume in an in vitro fertilization programme as assessed by 3D ultrasound.

Arch Gynecol Obstet. 2001;265:67-72.

19. Dumesic DA, Damario MA, Session DR, et al.

Ovarian morphology and serum hormone markers as predictors of ovarian follicle recruitment by gonadotropins for in vitro fertilization.

J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2538-43.

20. Huang FJ, Chang SY, Tsai MY, et al.

Determination of the efficiency of controlled ovarian hyper Stimulation in the gonadotropin-releasing hormone agonist-suppression cycle using the initial follicle count during gonadotropin stimulation.

J Assist Reprod Genet 2001;18:91-6.



21. Alcazar JL.

Three-dimensional ultrasound assessment of endometrial receptivity: a review.  
Reprod Biol Endocrinol. 2006;9:56-68.

22 Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Johnson IR.

The interobserver reliability of ovarian volume measurement is improved with three-dimensional ultrasound, but dependent upon technique.

Ultrasound Med Biol. 2003;29:1685-90.

23. Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, Oihka K, Campbell S, Nargund G.

Evaluation of endometrial receptivity during in-vitro fertilization using three-dimensional power Doppler ultrasound.

Ultrasound Obstet Gynecol 2005;26:765-9.

24. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC.

The role of endometrial and subendometrial vascularity measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during frozen-thawed embryo transfer cycles.

Hum Reprod. 2006;21:1612-7.

25. Pan HA, Wu MH, Cheng YC, Wu LH, Chang FM

Quantification of ovarian stromal Doppler signals in poor responders undergoing in vitro fertilization with three-dimensional power Doppler ultrasonography.

Am J Obstet Gynecol. 2004;190:338-44.

26. Raine-Fenning N, Campbell B, Collier J, Brincat M, Johnson F.  
The reproductibility of endometrial volume acquisition and measurement with  
the VOCAL imaging program  
Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;19:69-75.
- 27 Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR.  
The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the  
semiquantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion.  
Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;22:633-9.
28. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR.  
Defining endometrial growth during the menstrual cycle with three-dimensional  
ultrasound.  
Brit J Obstet Gynaecol. 2004;111:944-9.
- 29 Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, Clewes JS, Johnson IR  
Quantifying the changes in endometrial vascularity throughout the normal  
menstrual cycle with three-dimensional power Doppler angiography.  
Hum Reprod. 2004;19:330-8.
30. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, Clewes JS, Johnson IR.  
Endometrial and subendometrial perfusion are impaired in women with  
unexplained subfertility.  
Hum Reprod. 2004;19:2605-14.

31 Raine-Fenning NJ, Lam PM.

Assessment of ovarian reserve using the inversion mode Picture of the month.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;27:104-6.

32. Bonilla-Musoles F, Osborne Machado L.N,Raga F, Bonilla Jr. F

Premature Ovarian Failure

Donald School J Ultrasound Obstet Ginecol 2007;1;64-79

33. Wittmaack FM, Tureck RW, Kreger DO, et al

Effect of follicular size on oocyte retrieval, fertilization, cleavage, and embryo quality in in-vitro fertilization cycles: a 6-year data collection.

Fertil Steril. 1994;62:1205-10.

34. Andersen CY.

Characteristics of human follicular fluid associated with successful conception after in vitro fertilization.

J Clin Endocrinol Metab. 1993; 77:1227-34.

35 Bergh C, Broden H, Lundin K, et al.

Comparison of fertilization, cleavage and pregnancy rates of oocytes from large and small follicles.

Hum Reprod. 1998;13:1912-5.

36. Bonilla-Musoles F, Ballester MJ, Carrera *JM*.

Doppler color transvaginal.

Masson-Salvat Ed. Barcelona 1992.

37. Tekay A, Martikainen H, Jouppila P.

Blood flow changes in uterine and ovarian vasculature, and predictive value of transvaginal pulsed colour Doppler ultrasonography in an in-vitro fertilization programme.

Hum Reprod. 1995;10:688-93.

38. Sherer DM, Abulafia O

Angiogenesis during implantation, and placental and early embryonic development.

Placenta. 2001;22:1-13.

39 Nardo LG.

Vascular endothelial growth factor expression in the endometrium during the menstrual cycle, implantation window and early pregnancy.

Curr Opin Obstet Gynecol. 2005;17:419-23.

40 Demir R, Kayisli VA, Cayli S, Hupperzc B

Sequential steps during vasculogenesis and angiogenesis in the very early human placenta.

Placenta. 2006;27:535-9.

41. Chui DKC, Pugh ND, Walker SM, et al.

Follicular vascularity the predictive value of transvaginal power Doppler ultrasonography in an in-vitro fertilization programme: a preliminary study.

Hum Reprod. 1997;12:191-6.

42. Bhal PS, Pugh ND, Chui DK, et al

The use of transvaginal power Doppler ultrasonography to evaluate the relationship between perfollicular vascularity and outcome in in-vitro fertilization treatment cycles.

Hum Reprod. 1999;14:939-45.

43. Kupesic S, Bekavac I, Bjelos O, Kurjak A:

Assessment of endometrial receptivity by transvaginal color Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization procedures.

J Ultrasound Med. 2001;20:125-34

44 Borini A, Maccolini A, Tallarini A, et al.

Perifollicular vascularity and its relationship with oocyte maturity and IVF outcome.

Ann NY Acad Sci. 2001;943:64-7.

45. Schild RL, Knobloch C, Dorn C, Fimmers R, Van der Ven H, Hansmann M.  
Endometrial receptivity In an In Vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow.  
Fertil Steril 2001;75:361-6.
46. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casañ EM, Klein O, Bonilla Jr. F  
Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to embryo transfer: clues to endometrial receptivity.  
Hum Reprod. 1999; 14:2851-4.
47. De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, et al.  
Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1.186 infertile women.  
Fertil Steril. 2000;73:106- 13
- 48 Noyes N. Liu H-C, Sultan K, et al.  
Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization  
Hum Reprod 1995;10:919-22.
49. Sher G, Herbert C, Maassarani G, et al.  
Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET)  
Hum Reprod. 1991;6:232-7.

50. Friedler S, Schenker JG, Herrnan A, et al.

The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review.

Hum Reprod. 1996;2:323-35.

51. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, et al.

Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in-vitro fertilization.

Fertil Steril 1989;52:446- 50

52 Gonen Y, Casper RF.

Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF).

J In Vitro Fertil Embryo Transf. 1990;7:146-52.

53. Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM, et al.

Ultrasonographic predictors of implantation alter assisted reproduction.

Fertil Steril. 1994;62:1004-110.

54. Sundstrom P.

Establishment of a successful pregnancy following in vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm

Hum Reprod. 1998;10:1550-2.

55. Weissman A, Gottleib L, Casper RF

The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization programme.

Fertil Steril. 1999;71:81-3.

56. Schild RL, Indefrei D, Eschweiler S, Ván der Ven H, Fimmers R, Hansmann M.

Three-dimensional endometrial volume calculation in an in-vitro fertilization programme.

Hum Reprod. 1999;14:1255-8.

57 Dietterich C, Check jH, Choe JK, et al.

Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin injections does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer.

Fertil Steril. 2002;77:781-6.

58 Lee A, Sator M, Kratochwil A Deutinger J, Yytiska-Binsdorfer E, Bernaschek G

Endometrial volume change during spontaneous menstrual cycles: volumetry by transvaginal three-dimensional ultrasound.

Fertil Steril. 1997;68:831-5.



59. Jarvela IY, Sladkevicius P, Tekay AH, Campbell S, Nargund G.  
Intraobserver and interobserver variability of ovarian volume, gray-scale and color flow indices obtained using transvaginal three-dimensional power Doppler ultrasonography.  
Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;21:277-82.
60. Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, Polz W, Tews G.  
Role of three-dimensional ultrasonographic measurement of endometrium volume as a predictor of pregnancy outcome in an IVF- ET program: a preliminary study.  
Fertil Steril 2000;74:797-801
61. Zollner U, Zollner KP, Specketer MT, Blissig S, Muller T, Steck T, Dietl J  
Endometrial volume as assessed by three-dimensional ultrasound is a predictor of pregnancy outcome after in vitro fertilization and embryo transfer.  
Fertil Steril. 2003;80:1515-7.
62. Schild RL, Holthaus S, D'Alquen J, Fimmers R, Dorn C, Van Der Ven H, Hansmann M.  
Quantitative assessment of subendometrial blood flow by three-dimensional ultrasound is an important predictive factor of implantation in an in-vitro fertilization programme.  
Hum Reprod. 2000;15:89-94.

63 Wu HM, Chiang CH, Huang HY, Chao AS, Wang HS, Soong YK

Detection of the subendometrial vascularization flow index by three-dimensional ultrasound may be useful for predicting the pregnancy rate for patients undergoing in vitro.

Hum Reprod. 1999;71:89-94.

64- Casañ EM , Raga F, Bonilla-Musoles F , Poland ML:

Human oviductal gonadotrophin-releasing hormone: Possible implications in Fertilization, early embryonic development and implantation.

J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2000, 85, 1377-81

65 Pellicer A, Miró F, Sampaio M, Gomez F, Bonilla-Musoles F:

In vitro fertilization as a diagnostic and therapeutic tool in a patient with partial 17,20-desmolase deficiency.

Fertil Steril 1991, 55, 970-5

66 Pellicer A, Ballester MJ, Serrano MD, Mir A, Serra V, Remohi J, Bonilla-Musoles F:

Aetiological factors involved in the low response to gonadotrophins in infertile women with normal basal FSH levels.

Human Reprod. 1994, 9, 906-11

67. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casañ EM, Bonilla Jr. F:  
Recombinant follicle stimulating hormone stimulation in poor responders with normal basal concentrations of follicle stimulating hormone and oestradiol: improved reproductive outcome.  
Human Reprod. 1999, 14, 1431-34
68. De Vet A, Laven JS, De Jong FH, Themmen AP, Fauser BC:  
Anti-müllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging.  
Fertil Steril 2002, 77,357-62
69. Visser J, Themmen A:  
Anti-Müllerian hormone and folliculogénesis.  
Moll Cell Endocrinol 2005, 234, 81-86
70. Bonilla-Musoles, F  
*4D Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*  
*Panamericana Edit. Madrid 2006*
71. Lass A, Skull J, McVeigh E, Margara R, Winston R.:  
Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin.  
Human Reprod 1997, 12, 294-297

72. Syrop CH, Willhoite A, Van der Voorhis BJ:

Ovarian volume: a novel outcome predictor for assisted reproduction.

Fertil Steril 1995, 64, 1167-1171

73. Syrop CH, Dawson JD, Husman KJ et AL:

Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle stimulating hormone concentration on day 3

Human Reprod. 1999, 14, 1752-1756

74. Hendricks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ:

Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level.

Fertil Steril 2005, 83, 291-301

75. Tomas C, Nuojua-Huttunen N, Martikainen H:

Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization.

Human Reprod 1997, 12, 220-223

76. Chang MI, Chiang CH, Hsieh TT, Soong Y, Hsu K:

Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies.

Fertil Steril 1998, 69, 505-510

77. Reuss ML, Kline J, Santos R et AL:

Age and ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography.

Am J Obstet Gynecol 1996, 174, 624-627

78. Scheffer GJ, Brockmans FJM, Dorland M et AL:

Antral follicle counts by transvaginal sonography are related to age in women with proven natural fertility.

Fertil Steril 1999, 72, 845-851

79. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casañ EM, Klein O, Bonilla Jr. F:

Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to embryo transfer: clues to endometrial receptivity

Human Reprod. 1999, 14,101-194

80. Engelmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir JS, Campbell Ñ, Tan SL:

Value of ovarian stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in the prediction of ovarian responsiveness and outcome of in vitro fertilization treatment

Fertil Steril 1999, 71,22-29

81. Merce LT, Gomez B, Egels V, Bau Ñ, Bajo JM:

Intraobserver and interobserver reproducibility of ovarian volume, antral follicle count, and vascularity indices obtained with transvaginal 3-dimensional

ultrasonography, power Doppler angiography and the virtual organ computer-aided analysis imaging program.

J Ultrasound Med 2005, 24, 1279-1287

82. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Johnson IR:

The interobserver reliability of ovarian volume measurement is improved with three-dimensional ultrasound, but dependent upon technique.

Ultrasound Med Biol 2003, 29, 1685-1690

83. Raine-Fenning NJ, Lam PM:

Assessment of ovarian reserve using the inversion mode. Picture of the month.

Ultrasound Obstet Gynecol 2006, 27, 104-106

84. Scheffer GJ, Brockmans FJM, Bancsi LF, Habbema JD, Looman CW, Te

Velde ER:

Quantitative transvaginal two- and three-dimensional sonography of the ovaries: reproducibility of antral follicle counts

Ultrasound Obstet Gynecol 2002, 20, 270-27

85. Bonilla-Musoles F, Raga F, Castillo JC, Bonilla Jr. F, Climent MT, Caballero

O.

High definition real time ultrasound (HDlive) of embryonic and fetal malformations before week 16.

Donald School J Ultrasound ObstetGynecol 2012;7:1-8

86. Bonilla-Musoles F, Raga F, Osborne N, Bonilla Jr. F, Castillo JC, Caballero

O.

Pictorial review. Multimodality 3D volumetric ultrasound in Obstetrics and Gynecology with emphasis on HDlive technique.

Ultrasound Quarterly 2012, 7,1-8

87. Grigore M.

HDlive imaging of a serous borderline ovarian tumor.

Ultrasound Obstet Gynecol 2013;41:598-9

88.-Hata T, Hanaoka U, Tenkumo C, Sato M, Tanaka H, Ishimura M.

Three- and four-dimensional HDlive rendering images of normal and abnormal fetuses:pictorial essay.

Arch Gynecol Obstet. 2012 ;286:1431-5

89, Hata T, Tenkumo C, Sato M, Kanenishi K, Ishimura M.

Three dimensional HDlive-rendered images of intrauterine abnormalities during pregnancy.

J Med Ultrasonics 2013;40:179-80

90. Kagan KO, Pintoffl K, Hoopmann M.

First-trimester ultrasound images using HDlive.

Ultrasound Obstet Gynecol 2011;38:607-8

91. Merz E.

Oberflächendarstellung eines Feten (28 + 2 SSW) mittels HDlive Technologie.

Ultraschall Med 2012;33:211-2

92. Raga F, Bonilla Jr. F, Castillo JC, Bonilla-Musoles F.

HDlive ultrasound images in ART.

RBM Online 2013;26:269-71

93, Tanaka T, Ito M, Uketa E, Mori N, Hanaoka U, Kanenishi K, Tanaka H, Hata T.

Antenatal three-dimensional sonographic features of multicystic kidney.

J Med Ultrasonics 2013;40:181-3

94. Bonilla Musoles F, Raga F, Castillo JC, Bonilla Jr F, Caballero O

Alta definición ecográfica en tiempo real (HDlive) en Obstetricia y Ginecología

Rev Peru Ginecol Obstet 2013;59:33-41

95. Merz E

3D Darstellung von siamesischen Zwillingen mit 12+3. Schwangerschaftswochen

Ultraschall Med 2013; 34: 109-109

96. Tenkumo C, Tanaka H, Ito M, Uketa E, Mori N, Hanaoka U, Kanenishi K,

Ando M, Hata T. Three-dimensional HDlive rendering images of the TRAP

sequence in the first trimester: Reverse end-diastolic umbilical artery velocity in a pump twin with an adverse pregnancy outcome. J Med Ultrasonics

2013;40:293-296.



97. Hata T, Hanaoka U, Tenkumo C, Ito M, Uketa E, Mori N, Kanenishi K, Tanaka H, Ishimura M. Three-dimensional HDlive rendering image of cystic hygroma. *J Med Ultrasonics* 2013;40:297-299. (IF=0.635)
98. Hata T, Uketa E, Tenkumo C, Hanaoka U, Kanenishi K, Tanaka H. Three- and four-dimensional HDlive rendering image of fetal acrania/exencephaly in early pregnancy. *J Med Ultrasonics* 2013;40:271-273.
99. Ishibashi M, Tanaka H, Ito M, Uketa E, Mori N, Hanaoka U, Kanenishi K, Hata T. Antenatal three-dimensional sonographic diagnosis of persistent cloaca. *J Med Ultrasonics* 2013;40:275-277.
100. Hata T, Hanaoka U, Masato Mashima, Ishimura M, Marumo G, Kanenishi K, Four-dimensional HDlive rendering image of fetal facial expression: A pictorial assay. *J Med Ultrasonics* 2013. doi: 10.1007/s10396-013-0441-8.
101. Hata T, Mashima M, Ito M, Uketa E, Mori N, Ishimura M. Three-dimensional HDlive rendering images of the fetal heart. *Ultrasound Med Biol* 2013;39:1513-1517.
102. Hata T. HDlive rendering image at 6 weeks of gestation. *J Med Ultrasonics* 2013. doi: 10.1007/s10396-013-0450-7.
103. Hata T, Hanaoka U, Mashima M. HDlive rendering image of cyclopia and a proboscis in a fetus with normal chromosomes at 32 weeks of gestation. *J Med Ultrasonics* 2013. doi: 10.1007/s10396-013-0466-z.
104. Hata T, Kanenishi K, Mashima M, Nitta E, Mori N, Hanaoka U, Tanaka H. HDlive rendering image of adnexal tumors: preliminary report. *J Med Ultrasonics* 2013. doi: 10.1007/s10396-013-0489-5.
105. Kanenishi K, Nitta E, Mashima M, Hanaoka U, Koyano K, Tanaka H, Hata T. HDlive imaging of intra-amniotic umbilical vein varix with thrombosis. *Placenta* (2013),

106. Grisolia G, Tonni G. Fetal echocardiography using HDlive. J Obstet Gynecol Canada 2013;35:497.
107. Tonni G, Grisolia G. Fetal uvula: navigating and lightening the soft palate using HDlive. Arch Gynecol Obstet 2013. doi: 10.1007/s00404-013-2888-7.
108. Bonilla-Musoles F, Raga F, Castillo JC, Bonilla F Jr, Climent MT, Caballero O. High definition real-time ultrasound (HDlive) of embryonic and fetal malformations before week 16. Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol 2013;7:1-8.
109. Bonilla Musoles F, Caballero O, Osborne N, Raga F, Bonilla jr F, Castillo J  
Technical Note: HDlive 3DUltrasound and follicular development  
J Med Ultrasonics 2013 Japon (in press)