

Ecografía-Doppler en el estudio de la Implantación

Doppler ultrasonography and implantation

Rossal LP⁽¹⁾, Bellver Pradas J¹, Escudero E¹, Gaytán J¹, Pellicer A^{1,2,3}

¹ Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) Valencia.

² Facultad de Medicina de Valencia. Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Universidad de Valencia. Valencia

³ Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Resumen

La aplicación de la flujometría Doppler sobre la circulación uterina en el estudio de la implantación, pese a presentar resultados prometedores, no ha demostrado tener una alta capacidad de predicción del éxito gestacional. Parece ser que la valoración conjunta morfológico-vascular es más exacta al analizar el grosor y la morfología endometrial, la vascularización subendometrial y la flujometría de las arterias uterinas por separado. Actualmente, las condiciones consideradas óptimas para la implantación son: endometrio > 6 mm, de aspecto trilaminar, índice de pulsatilidad (IP) de arteria uterina < 3,0 y presencia de flujo vascular subendometrial. Una alta impedancia en la arteria uterina al final de la fase folicular parece predecir una escasa receptividad endometrial. Los flujos de implantación anómalos, independientemente de la patología de base, conducirían a un riesgo aumentado de aborto, siendo muy sugestivos de éste índices de resistencia (IR) > 0.55 en los vasos del área de implantación.

Palabras clave: Ecografía Doppler. Implantación embrionaria.

Summary

The application of Doppler on the uterine vascularization to study the implantation process have not shown a high level of prediction of pregnancy success despite some preliminary promising results. Maybe it is more accurate a combined morphological and vascular assessment, because it analyzes the endometrial morphology and thickness, the subendometrial vascularization and the uterine artery fluxometry, separately. Currently, the best considered conditions for implantation are: endometrium > 6 mm, trilaminar morphology, uterine artery pulsatility index (PI) < 3.0 and presence of subendome-

Correspondencia: Dr. Luis Pedro Rossal
Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI)
C/ Plaza de la Policía Local, Nº 3
e-mail ivivalencia@ivi.es, lprossal@hotmail.com
46015 VALENCIA - ESPAÑA.

trial vascular flow. A high impedance in the uterine artery at the end of the follicular phase could predict a low endometrial receptivity. Abnormal implantation flows of any origin would lead to an increased risk of abortion, being very suggestive a resistance index (RI) > 0.55 in the vasculature of the implantation area.

Key words: Doppler Ecography. Embryo implantation.

INTRODUCCIÓN

El entendimiento y control de la implantación embrionaria representa el mayor reto para las técnicas de reproducción asistida (TRA). Con el desarrollo en investigación básica y los esfuerzos para optimizar la calidad embrionaria, la mejoría de métodos no invasivos y seguros para evaluar la receptividad uterina constituye un paso importante para alcanzar este reto. Hay gran evidencia de que los patrones ecogénicos del endometrio reflejan los procesos histológicos que están involucrados en el establecimiento de la receptividad. Esto constituye una posible explicación para la asociación publicada entre patrones hiperecogénicos endometriales prematuros y tasas bajas de implantación (1). Las posibilidades de implantación tras procedimientos de fecundación in vitro y transferencia embrionaria (FIV-TE) posiblemente se deban al desarrollo potencial de los embriones transferidos, pero también depende de la receptividad del endometrio y del soporte vascular uterino (2).

No hay controversia con respecto a la importancia que tiene el desarrollo y maduración preciso y específico del endometrio para permitir la implantación. Una adecuada proliferación y diferenciación durante la fase proliferativa podría ir seguida de cambios secretorios oportunos durante la fase lútea con deciduización estromal. Estos cambios son influenciados, y podrían ser alterados, por el ambiente hormonal. Sin embargo, nuestro conocimiento concerniente a muchos mecanismos biológicos, incluyendo factores tales como el flujo sanguíneo uterino y la secreción de proteínas endometriales que regulan y controlan la implantación todavía son bastante limitados. Más aún, el método ideal para predecir la receptividad uterina todavía está por establecerse (3). La necesidad de evaluar el desarrollo endometrial ha estimulado la utilización de ultrasonografía de alta resolución como un método alternativo no invasivo de estudio de la receptividad uterina. Obviamente, la capacidad para identificar prospectivamente un útero receptivo por un método no invasivo podría tener un impacto extraordinario sobre las tasas de eficacia y éxito en TRA (3). Se ha elaborado la hipótesis de que la escasa perfusión uterina es una causa probable dentro de las razones para el fallo de implantación embrionaria. En

un estudio publicado por Goswamy y cols. (4), se estudiaron 153 mujeres que no habían tenido éxito tras 3 intentos de FIV, evaluando mediante ecografía Doppler la rama ascendente de la arteria uterina durante ciclos espontáneos, se reveló una baja respuesta vascular en la fase media secretora en el 48% de las pacientes. Estas fueron tratadas con terapia hormonal oral para mejorar dicha respuesta uterina vascular en subsiguientes transferencias embrionarias. Aunque la respuesta mejoró con el tratamiento, el número de pacientes en este estudio es insuficiente para realizar un análisis estadístico. Sin embargo, la tendencia observada sustenta la hipótesis de que un flujo sanguíneo uterino escaso es una causa de infertilidad.

CAMBIOS VASCULARES DURANTE EL CICLO MENSTRUAL

Durante todo el ciclo menstrual se observa flujo diastólico subendometrial. Su ausencia es altamente patológica y demuestra la existencia de un déficit vascular uterino primario de extraordinaria importancia en reproducción. Hay sutiles diferencias de flujo entre la arteria ovárica dominante (la situada donde se produce la foliculogénesis ovárica) y la contralateral. Sin embargo, no hay unanimidad sobre si los cambios que se aprecian son realmente significativos. La velocidad del flujo aumenta progresivamente desde las arterias uterinas a las arcuatas, radiales, basales y espirales. Estos cambios indican que la resistencia al flujo decae a medida que nos aproximamos al endometrio. Este descenso de la resistencia favorece la vascularización del endometrio y, más concretamente, le prepara para la ventana de implantación que ocurre durante la fase lútea. La velocidad de flujo también se incrementa progresivamente durante toda la fase folicular. Las reducciones en el índice de pulsatilidad (IP) e índice de resistencia (IR) son estadísticamente significativas el cuarto día del ciclo y continúan decreciendo hasta el día de la ovulación. Durante la fase proliferativa se ha observado un discreto flujo diastólico subendometrial con IR que varía en torno a $0,88 \pm 0,04$. Al aproximarse la fase secretora, ocurre una gradual disminución de esos índices, siendo más evidente los dos días que anteceden a la ovulación, al-

canzando el valor mínimo alrededor del día 18 del ciclo y permaneciendo así hasta el final. Comportamientos semejantes se aprecian en arterias radiales y espirales. Los IR de las arterias radiales en la fase proliferativa están en torno a $0,78 \pm 0,1$, pasando a $0,68 \pm 0,04$ en la fase secretora. En cuanto a las arterias espirales, IR de $0,54 \pm 0,03$ en la primera fase pasan a $0,49 \pm 0,05$ con la transformación secretora. El aumento de la velocidad de flujo detectado en ambas arterias uterinas durante la foliculogénesis es el resultado del ascenso en la producción de estradiol. Es posible que el aumento de la producción y del contenido de agua del moco cervical sea consecuencia del incremento de la vascularización sanguínea inducida por los propios estrógenos. Inmediatamente después de la ovulación existe un aumento de los valores de IP e IR. La caída de la velocidad de flujo se observa claramente el día +2 tras la ovulación, y es consecuencia de un ascenso en el tono basal de las fibras musculares miométriales o de un incremento de la contractilidad uterina. Sin embargo, esta hipótesis esta aún por demostrarse. Es mucho más probable que la caída del flujo esté motivada por la disminución de los niveles de estradiol que siguen a la ovulación por la liberación del ovocito que se acompaña de todas las células que conforman el cumulus oophorus. Hoy en día se conoce perfectamente la existencia de receptores de estradiol y de cambios en la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en los vasos uterinos. Tras el día +2, la velocidad del flujo en las arterias uterinas vuelve a subir durante la fase lútea y permanece alta (siendo mayor que durante la fase folicular) hasta el día +12. Después de éste día el flujo empieza a caer y continúa descendiendo hasta que acontece la menstruación (5).

Esta caída del flujo arterial uterino entre la ovulación y el aumento subsiguiente que se observa en la fase lútea marca el incremento de la vascularización en aquel segmento de la fase lútea de trascendental importancia que llamamos ventana de implantación, sólo durante la cual puede producirse la anidación y que gracias a las investigaciones en pacientes receptoras de ovocitos, sabemos que puede ser alargada artificialmente. El aumento del flujo en la fase lútea, que sigue a la caída antes descrita en la ovulación, se debe al ascenso de producción de progesterona. Se ha sugerido que la valoración de esta subida de flujo uterino en la fase lútea puede ser un buen predictor de la implantación. Parece pues, que los cambios vasculares que se observan durante la foliculogénesis, ovulación y fase lútea son de importancia trascendental en reproducción. Podemos predecir que si estos cambios vasculares no ocurren, es probable que la foliculogé-

nesis sea defectuosa, que exista una foliculogénesis normal con un defecto vascular uterino primario, o que, aunque exista fecundación en el laboratorio de FIV, la implantación no acontezca. Los fallos de la vascularización uterina pueden ser primarios (defectos vasculares uterinos) o secundarios (falta de adaptación vascular). Actualmente sabemos que son causa de un 5 a un 10% de las esterilidades de origen desconocido (5).

FLUJOS DE IMPLANTACIÓN

Para localizar y medir los flujos de implantación en la gestación inicial, Mercé y cols. (7) recomiendan hacerlo en el espesor del endometrio, inmediatamente por debajo del corion frondoso. En esta área de implantación se encuentran flujos con patrón de baja resistencia, ya detectables en la semana quinta y que van disminuyendo gradualmente a lo largo del primer trimestre. Estos flujos pueden ser detectados próximos al saco gestacional ocasionalmente en la semana cuarta y siempre a partir de la quinta. Esta actividad representa el flujo en el espacio intervelloso, también llamado flujo trofoblástico. Se trata de un flujo de muy baja resistencia con valores de IR inferiores a 0,45. Este es uno de los primeros signos Doppler intrauterinos en aparecer. Se ha visto en el 75% de casos con valores de β hCG superiores a 650 mUI/ml y en la práctica totalidad cuando superan las 1,000 mUI/ml. Como acontece más tardíamente, este flujo está caracterizado por una diástole enormemente oscilante y mal definida (5).

Fleisher y cols. (8) afirman que en los abortos y gestaciones no viables aparecen unos flujos de implantación con alta resistencia, con flujos diastólicos disminuidos o ausentes, aunque estos datos no están corroborados estadísticamente. Jurkovic y cols. (9) también encuentran un patrón de flujos de baja resistencia, con IR e IP que van disminuyendo conforme aumenta la edad gestacional. Un estudio prospectivo hecho por Jaffe y cols. (10, 11) en el cual estudiaron los IR en el área de implantación en 100 embarazos, entre las 7 y las 12 semanas de edad gestacional, evidenció que cuando habían hallazgos Doppler normales (IR inferior a 0,55) el 98,61% de las gestaciones seguía una evolución normal, pero cuando los hallazgos Doppler eran anormales (IR superior a éste valor) el 42,86% finalizaba en aborto. Los flujos de implantación anómalos, debidos a cualquier patología, conducirán al aborto. IR mayores de 0,55 en vasos del lugar de implantación son muy sugestivos del riesgo de aborto (12). Exceptuando patologías muy específicas

(como embarazo ectópico o enfermedad trofoblástica), hasta la actualidad, el Doppler no ha sido capaz de establecer criterios que identifiquen el riesgo de aborto en gestaciones iniciales. Una causa vascular específica que provoque abortos no se encuentra en más allá del 5% de casos (5).

ESTUDIOS DOPPLER EN IMPLANTACIÓN

Schild y cols. (13) realizaron un estudio con “power doppler” y ecografía tridimensional del área subendometrial en el primer día de la estimulación ovárica. Por análisis de regresión logística determinaron que el índice de flujo subendometrial era un factor fuertemente predictivo del éxito de la FIV. Concluyeron que la evaluación cuantitativa del flujo sanguíneo de la arteria espiral podría tener un valor predictivo para la implantación en ciclos de FIV aún antes de que se inicie la terapia de estimulación ovárica. La impedancia de la arteria uterina medida como el IP, se ha demostrado que es un buen método de evaluación de la receptividad uterina durante el tratamiento de la infertilidad mediante TRA (14, 15). Steer y cols. (14) realizaron un estudio prospectivo evaluando a 82 pacientes sometidas a TRA. Las dividieron de acuerdo a la medición del IP de las arterias uterinas como bajo (0,00-1,99), medio (2,00-2,99) y alto (≥ 3). Encontraron que la receptividad uterina óptima para la implantación de un embrión corresponde a la medida de 2,00 a 2,99. Un IP medio de $>3,0$ en el momento de la transferencia embrionaria predijo un 35% de fallos en lograr la gestación. Basados en esto, sugirieron que el uso de IP de la arteria uterina podría mejorar las tasas de éxito en FIV-TE. Si las condiciones uterinas se consideraran subóptimas, los embriones podrían criopreservarse para transferirlos en un ciclo subsiguiente en el cual la receptividad uterina fuese más apropiada. Con las evidencias de que las tasas de sobrevida embrionaria podrían ser más altas tras la descongelación de embriones en pronúcleos que divididos, la identificación de un endometrio no receptivo antes del día de la transferencia embrionaria podría ser muy útil (16). A este respecto, en un estudio realizado por Coulam y cols. (17) sobre 107 mujeres sometidas a tratamientos de FIV-TE, se realizaron mediciones de IP mediante doppler color transvaginal de la arteria uterina tanto en el día de la obtención ovocitaria como en el día de la transferencia embrionaria, encontrando que no habían diferencias significativas entre las medias de IP en estos dos días. Sugirieron que la medición de IP el día de la obtención ovocitaria podría sustituir la medición hecha el

día de la transferencia embrionaria, permitiendo la predicción temprana de un endometrio no receptivo.

La velocidad de flujo en la arteria uterina en ciclos espontáneos tiene un IP de 3,16 dos días antes de la ovulación y empieza a disminuir el día antes de ésta (IP = 2,22). En ciclos estimulados, estos cambios no ocurren, y el IP medio de 3,06 queda a ese nivel durante el período periovulatorio. Datos obtenidos de arterias radiales sugieren una mejor perfusión miometrial en pacientes con ciclos naturales. La velocidad de flujo de la arteria espiral en ciclos espontáneos tiene un IP de 1,13 el día antes de la ovulación y un nadir de 0,72 el día después de la ovulación. Por el contrario, el IP medio del flujo sanguíneo de la arteria espiral en pacientes con inducción de la ovulación aumenta el día antes de la ovulación. Estos datos indican la presencia de mejor receptividad uterina durante la fase periovulatoria en ciclos naturales que en ciclos estimulados. Esto indica que la perfusión endometrial representa una prueba no invasiva exacta de receptividad uterina que podría ser utilizada para predecir la tasa de éxito en la implantación, revelar problemas de infertilidad inexplicada y seleccionar pacientes para la corrección de anomalías en la perfusión endometrial mediante tratamiento apropiado (18).

Serafini y cols. (19), en un estudio prospectivo de 102 ciclos de TRA, midieron el flujo sanguíneo diastólico del primer tramo de la arteria uterina y encontraron que era un valioso predictor de gestación clínica tras FIV-TE. Una buena perfusión uterina, como se muestra por un flujo sanguíneo diastólico completo con baja resistencia durante las fases temprana y medio-secretora y expresado por un bajo IR, se ha correlacionado con embarazo tras tratamientos con TRA, sugiriéndose que un flujo diastólico insuficiente impide la receptividad uterina (15, 19). El aumento de la resistencia vascular en las arterias uterinas se acompaña de un elevado índice de esterilidad de causa desconocida. Se ha comunicado que hasta el 95% de las pacientes sin flujo diastólico en la fase lútea son estériles. Resultados similares han sido descritos cuando no ocurren cambios en la resistencia vascular uterina durante los picos de LH. El hecho de que los cambios cíclicos que se observan en el flujo uterino y ovárico no acontezcan en ciclos anovulatorios apoya esta interpretación. La determinación de flujos vasculares en las arterias uterinas de mujeres estériles y de mujeres que han gestado, han demostrado que el déficit vascular uterino es una entidad real. Algunas mujeres estériles muestran niveles de flujo medios normalmente muy bajos. Casi un 45% de mujeres sin una causa aparente de infertilidad, que han experimentado

abortos de repetición, o que, sometidas a más de 3 FIV-TE con transferencia de embriones o blastocistos de excelente calidad no gestan, mostraron deficiencias de flujo uterino superiores a más de 2 desviaciones estándar de los valores normales (5).

En un estudio prospectivo de pacientes infértiles publicado por Steer y cols. (20) se investigó la correlación entre la impedancia de arteria uterina y diferentes marcadores histológicos inmunohistoquímicos y ultrasonográficos de receptividad uterina. Se realizó un ciclo sustituido para transferencia de embriones congelados. A todas las pacientes se les dio análogo agonista de GnRH seguido de terapia de reemplazo con valerianato de estradiol y progesterona. Se les realizó Doppler color vaginal de ambas arterias uterinas en los días 7, 14 y 21 del primer ciclo de prueba. En el día 21 se les hizo biopsia endometrial para datar proteína 24-kd, proteína placentaria 14 y receptores de estradiol. Luego se indujo la menstruación, se reinstauró la administración de valerianato de estradiol y progesterona y la transferencia embrionaria se hizo al tercero o cuarto día de la administración de la progesterona. El IP de ambas arterias uterinas, tanto del ciclo de prueba como del de transferencia embrionaria, fueron significativamente menores en las pacientes que se embarazaron que en las que no lo hicieron (2,65 versus 3,85 y 2,85 versus 4,15, respectivamente). Hubo una correlación significativa entre el IP y proteína 24-kd, los receptores de estradiol y la histología endometrial, pero no con la proteína placentaria 14 y el grosor endometrial. Ellos concluyeron que la impedancia de arterias uterinas tenía una correlación significativa con los marcadores bioquímicos de receptividad uterina y era un predictor exacto de la probabilidad de embarazo en ciclos sustituidos de embriones congelados. Por todo ello es un método útil para evaluar la receptividad uterina en TRA.

Basir y cols. (21) realizaron un análisis mediante Doppler color de la hemodinámica útero-ovárica periimplantación en mujeres con concentración excesivamente alta de estradiol tras una estimulación ovárica, evaluando si las concentraciones >20000 pmol/l afectaban la hemodinámica uterina en el momento de la transferencia embrionaria. Compararon los resultados entre respondedoras moderadas (<20000; n=39) y altas respondedoras (>20000; n=19). Los parámetros hemodinámicos fueron significativamente más bajos en altas respondedoras. El IP y el IR de la arteria uterina fueron 1,87 versus 2,63 y 0,79 versus 0,88, respectivamente. El IP y el IR en la arteria ovárica fueron 0,57 versus 0,81 y 0,43 versus 0,55, respectivamente. El número de mujeres que mostró signos de color endometrial fue significativamente

menor en altas respondedoras (63% versus 92%). Concluyeron que a pesar del bajo IP e IR uterinos, el flujo sanguíneo endometrial en altas respondedoras parecía ser perjudicial. Esto podría contribuir a deteriorar la eficiencia en la implantación notada en las altas respondedoras.

Lamentablemente, la seguridad diagnóstica de las medidas del flujo vascular uterino son bajas. Sólo grandes desviaciones de la normalidad, tales como "shunts", ausencia de diástole, flujos reversos, etc., son fácilmente detectables. Para valorar defectos de importancia reproductiva es necesario utilizar aparatos modernos, de alta resolución, dotados de Doppler y "Power Doppler", muy sensibles, y realizar estudios individualizados y seguimientos seriados que correlacionen los resultados de los flujos con las determinaciones en el plasma de FSH, LH, estradiol y progesterona. Únicamente un perfil de flujo personalizado, resultante de estos estudios, tendría un importante valor diagnóstico. Clínicamente, para facilitar la visión Doppler, se ha sugerido de forma reciente determinar la velocimetría de la penetración vascular endometrial a diferentes niveles, divididos en: Zona 1 (Región subendometrial), Zona 2 (Capa más externa e hipercogénica del endometrio), Zona 3 (Capa más interna e hipocogénica del endometrio). Usando esta división se ha observado que mujeres fértiles muestran flujo sanguíneo hasta la Zona 3 en el período periovulatorio. Las pacientes que no presentan vascularización sub e intraendometrial durante la inducción de la ovulación no quedan gestantes (5).

Hay evidentes discrepancias entre la respuesta vascular uterina y ovárica en pacientes con esterilidad de origen desconocido y en aquellas con foliculogénesis normal o inducida cuando se encuentran los siguientes cambios en el flujo uterino:

- * Flujos vasculares patológicos sin diástole, con flujo reverso o "shunts".
- * Flujos uterinos muy bajos que no mejoran con la estimulación hormonal durante la fase proliferativa.
- * Flujos uterinos muy bajos que no mejoran durante la fase secretora.
- * Fase lútea con flujos próximos a la normalidad, pero durante un período muy corto de tiempo.
- * Pacientes correspondientes al primer apartado en las que, medicadas durante meses con estrógenos, vasodilatadores, antiagregantes plaquetarios o derivados de las xantinas, no mejoran los flujos (5).

Las posibilidades de éxito con la transferencia de embriones en estas pacientes son casi nulas. Si se somete a estas pacientes a terapia con aspirina (100 mg

diarios) tras fallos repetidos de FIV, la perfusión mejora en muchas de ellas ($IP < 3$ en arteria uterina el día del pico de LH) (22). Esto se demostró en un estudio prospectivo randomizado en el que se trataron 298 pacientes con infertilidad, administrándoles a la mitad de ellas dosis bajas de aspirina (100 mg al día) y observándose mejorías significativas en cuanto a la respuesta ovárica, velocidad de flujo en arterias uterina y ovárica y tasas de implantación y embarazo (23). Cuando se las trata con vasodilatadores derivados de las xantinas (600 mg día), suele haber una rápida y eficiente respuesta vascular en el 60% de casos. A pesar de ello, todavía un 25% sigue mostrando flujos completamente patológicos. Sólo un 18% de las tratadas tuvieron éxito al repetir el FIV o gestaron espontáneamente. Similares resultados se han obtenido administrando estrógenos (valerianato de estradiol 2 mg/día durante 3 meses). Es probable, por tanto, que exista un grupo con déficit vascular capaz de ser solucionado médicamente y otro con una deficiencia vascular primaria tan grave que resulte médicamente insolucionable. De hecho, no más allá de un 10 a un 20% de las esterilidades sin causa (cuyo origen es muy probablemente vascular) se benefician de estas pautas terapéuticas (5).

Las pacientes candidatas a la donación de ovocitos responden muy bien a la terapia hormonal para recibirlos, con flujos similares a los de mujeres fértiles, o reaccionan de forma patológica, como en los casos antes mencionados, presentando un crecimiento endometrial por debajo de lo normal. Los índices de éxito van de la mano a la respuesta vascular observada. La edad no afecta a la resistencia vascular uterina (24). Se ha demostrado que el éxito se logra exactamente igual independientemente de las cifras de estradiol alcanzadas con el estrógeno de reemplazo y del grosor del endometrio, siempre y cuando éste supere los 6 mm. Sin embargo, los éxitos no son los mismos si los flujos vasculares no son buenos. El éxito gestacional ocurre mucho más frecuentemente cuando los flujos vasculares en arterias uterinas están próximos a los que se observan en mujeres fértiles durante la implantación ($IR < 0,75$; $IP < 1,5$) (5).

En la circulación uterina, numerosos autores han evidenciado diferencias significativas en los valores de IP en mujeres que sometidas a FIV conciben o fracasan. Unos hallaron valores medios de IP mucho más bajos el día de la transferencia en las que gestaron. En casos de congelación de embriones, aunque no de forma significativa ni con valor predictivo, también el IP es más bajo en las que gestan, llegándose a proponer realizar la transferencia siempre y cuando el IP de las arterias uterinas sea inferior a 3,4.

A este respecto, Bustillo y cols. (25) evaluaron la receptividad uterina en un programa de donación de ovocitos realizando ecografía transvaginal y midiendo el IP y el IR de arterias uterinas. Aunque no encontraron diferencias entre las pacientes que se embarazaron y las que no se embarazaron, no hubo ningún embarazo cuando el IP fue mayor o igual de 3,4 (sensibilidad del 100%). Concluyeron que ante un $IP < 3,4$ antes de la transferencia embrionaria podrían esperarse resultados exitosos en un programa de donación de ovocitos. En una revisión crítica hecha por Friedler y cols. (3) se evaluó el valor predictivo del IP. Usando un límite superior de IP de 3,0 a 3,3, la valoración Doppler del flujo sanguíneo de la arteria uterina tuvo un alto valor predictivo negativo (VPN) de 88%-100% y sensibilidad de 96%-100%, con un relativo alto rango de valor predictivo positivo (VPP) 44%-56% y especificidad de 13%-35% comparado con otros parámetros ultrasonográficos. Estos datos sugieren que el enigma de la receptividad uterina aún no ha sido resuelto mediante el uso de la ultrasonografía de alta resolución.

OTROS ASPECTOS ECOGRÁFICOS A EVALUAR

Generalmente se acepta que las posibilidades de gestación son prácticamente nulas si el endometrio es menor de 6 mm de grosor, y/o el IP de la arteria uterina es > 3 . Sin embargo, el valor predictivo de la evaluación Doppler sola es pobre (26) y hasta cierto punto otros parámetros requieren consideración tales como el aspecto del endometrio y/o el número de embriones transferidos (2). Aún hoy se sigue debatiendo la relación entre grosor endometrial, morfología e implantación embrionaria. Mientras que algunos autores han hallado una relación entre el grosor y la morfología, otros no han podido demostrarla. Incluso en los programas de donación de ovocitos no se ha encontrado una vinculación entre grosor (siempre que supere los 6 mm), producción de estradiol e implantación. Hasta ha sido posible prolongar la ventana de implantación hasta 3 meses (5).

La sonografía representa uno de los mejores métodos de investigación clínica que puede darnos información acerca del pronóstico preimplantacional. Recientemente se ha establecido la valoración morfológica de la receptividad endometrial mediante la evaluación de los siguientes parámetros:

* **Parámetros morfológicos** (grosor y morfología del endometrio):

Respecto al grosor endometrial, aunque su valor pronóstico parece ser controvertido, podría no existir una correlación lineal entre éste y el éxito de implantación. Sin embargo, no ocurren embarazos sin un valor umbral mínimo de 6 a 8 mm de grosor endometrial (27). En relación a la morfología ecográfica del endometrio, las diferencias son semejantes y los estudios son controvertidos. Algunos autores dicen que la hiperecogenicidad endometrial es incompatible con un embarazo. Sin embargo, el endometrio hipoecogénico con 5 capas bien delimitadas es un factor pronóstico excelente, es evidente que la existencia de una imagen trilaminar es la más aproximada a la receptividad endometrial (19, 28-31).

* **Parámetros funcionales** (con Doppler, evaluación de la vascularización uterina):

El Doppler color pulsado permite una evaluación funcional del útero. La tasa de embarazos es inversamente proporcional al IP. Hay consenso de acuerdo a un valor umbral de IP en arteria uterina con el cual la tasa de embarazo cae significativamente (valores > 3) (14). La presencia de una muesca protodiastólica y la ausencia de un flujo sanguíneo diastólico final (al final de la diástole) tienen mal pronóstico. La presencia o no de un flujo sanguíneo subendometrial podría ser el parámetro pronóstico más importante. No podrían ocurrir embarazos con ausencia de estos flujos (32).

Serafini y cols. (19), en un estudio prospectivo, mediante análisis de regresión logística, demostraron que el patrón endometrial (predominantemente el patrón trilaminar) junto al flujo sanguíneo diastólico subendometrial son marcadores predictivos de gestación clínica y embarazo a término. Se ha publicado que un grosor endometrial ≥ 10 mm es favorable para la implantación embrionaria. Sin embargo, muchas mujeres de programas de reproducción asistida con adecuado grosor endometrial no logran una implantación satisfactoria. Para ello Yang y cols. (33) evaluaron la vascularización intra endometrial con Doppler sólo en mujeres que tenían una línea endometrial (LE) ≥ 10 mm, excluyendo pacientes con aparente patología endometrial. Las mujeres con un área de Doppler intraendometrial (EPDA) < 5 mm² lograron tasas de embarazo (23,5% versus 47,5%) e implantación (8,1% versus 20,2%) significativamente menores que las que tenían una EPDA ≥ 5 mm². Concluyeron entonces que, además del grosor endometrial, la EPDA podría servir como un factor indicativo de receptividad endometrial. Las pacientes con un adecuado grosor endometrial pero con pequeña EPDA tenderían a tener un desfavorable resultado reproductivo.

Zaidi y cols. (34) estudiaron 96 mujeres a las que se les realizó FIV mediante ecografía transvaginal con Doppler pulsado y color el día de la administración de la HCG. Evaluaron el grosor y la morfología endometriales, la presencia o ausencia del flujo color subendometrial o intraendometrial, la penetración vascular intraendometrial y la velocimetría del flujo sanguíneo subendometrial. Los resultados obtenidos se relacionaron con las tasas de embarazo. No encontraron diferencias entre el grupo de embarazadas y no embarazadas en cuanto a grosor endometrial, velocidad pico del flujo sanguíneo sistólico subendometrial (Vmax) o IP subendometrial. Las tasas de embarazo basadas en la morfología endometrial no fueron significativamente diferentes, siendo 17,6% para un endometrio tipo A (hiperecoico), 33,3% para un endometrio tipo B (isoecoico) y 35,6% para un endometrio tipo C (trilaminar). En 8 pacientes no se detectó flujo color subendometrial ni vascularización intraendometrial. Esta ausencia de flujo sanguíneo se asoció con fallo de implantación. Las tasas de embarazo relacionadas a las zonas de penetración vascular dentro de las regiones subendometrial y endometrial fueron 26,7% para la zona 1 (subendometrial), 36,4% para la zona 2 (zona hiperecogénica externa) y 37,9% para la zona 3 (zona hipoecogénica interna), sin mostrar diferencias significativas. De los ciclos con endometrio tipo A, el 23,5% tuvo ausencia de color subendometrial, lo cual fue mayor que la frecuencia de ausencia color en el endometrio tipo C (4,1%, $p = 0,03$).

Ardaens y cols. (2) realizaron un estudio prospectivo de 213 pacientes para validar una escala de 10 puntos basada en: el IP de cada arteria uterina el día de la transferencia embrionaria, los hallazgos de la muesca protodiastólica (ausente, moderada o claramente reducida), el grosor del endometrio y el número de embriones transferidos. Cada parámetro por sí mismo tuvo un escaso valor predictivo. Los valores óptimos de grosor endometrial e IP predijeron una tasa de gestación de 29% y 33%, respectivamente. En contraste, una puntuación que incluyera todos estos parámetros incrementaría el valor predictivo. Con una puntuación >9 la probabilidad de gestación aumentaba a un 53%. Enfatizaron la utilidad de esta puntuación antes de la transferencia embrionaria, lo que podría ajustar el número de embriones a transferir. Cuando la puntuación fuera de 10, transferir 2 embriones prevendría el riesgo de gestación múltiple. Cuando la puntuación estuviese entre 7 y 10, 3 embriones podrían transferirse, y una mala puntuación (≤ 6) indicaría demorar la transferencia.

CONCLUSIONES

Aunque los resultados obtenidos con los estudios de Doppler en la circulación uterina son prometedores, aún no han logrado demostrar una alta fiabilidad. Quizás esto se deba a que la receptividad uterina haya muchos otros factores implicados y a que, además, sólo genere una contribución moderada (estimada entre un 31-64%) a la posibilidad de concepción. El resto vendría dado por la calidad embrionaria, factor no estudiado en profundidad en muchos de los trabajos publicados sobre flujo vascular uterino. Es obvio que se origina un aumento del aporte sanguíneo cuando se produce la implantación, pero es posible que el Doppler no sea suficientemente sensible para demostrarlo tan precozmente. Probablemente sea más interesante y predictiva la valoración conjunta morfológico-vascular, que analiza grosor y morfología endometrial, vascularización subendometrial y flujo-metría de las arterias uterinas por separado. Aunque no ha sido factible establecer una puntuación que permita diferenciar las mujeres que quedan de las que no quedan gestantes, dicho estudio parece la aproximación más ideal a la posible valoración de la implantación. La sonografía no sólo da información morfológica importante sobre el endometrio, sino que también permite estudiar la vascularización uterina por Doppler color. Esto permite una evaluación real del potencial endometrial para la implantación. Sí parece posible que con un IP de arteria uterina entre 3 y 4, un flujo diastólico final ausente y una reducción del flujo subendometrial, las tasas de implantación y gestación puedan disminuir drásticamente. Las condiciones óptimas de la implantación podrían ser: endometrio > 6 mm, endometrio hipoecogénico con 5 láminas bien delimitadas (trilaminar), IP de arteria uterina < 3 y presencia de flujo vascular subendometrial (31). La evaluación del flujo de la arteria uterina mediante Doppler es fácil y reproducible, y una alta impedancia al final de la fase folicular es un buen predictor de escasa receptividad endometrial. Sin embargo, los datos disponibles muestran que la impedancia en las arterias uterinas y espirales no presentan ninguna diferencia significativa entre gestación normal y anormal (abortos o gestaciones anembrionadas) (35). Los flujos de implantación anómalos, debidos a cualquier patología, conducirían al aborto. IR mayores de 0,55 en vasos del lugar de implantación son muy sugestivos de riesgo de aborto.

En la valoración de la ecografía Doppler hay que considerar también el tipo de estimulación y de medicación empleados, otros parámetros ecográficos en-

dometriales, la calidad embrionaria, el contexto clínico de las pacientes y hacer estudios prospectivos randomizados donde se asigne la transferencia de un número igual de buenos embriones a varios grupos de pacientes equiparables con distintas características de Doppler uterino y una "n" suficiente. La mayoría de los estudios hasta el momento son retrospectivos, y solo unos pocos evalúan de forma prospectiva el valor predictivo de las variables estimadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Fanchin R.:** Assessing uterine receptivity in 2001: ultrasonographic glances at the new millenium. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, Sep; 943: 185-202.
2. **Ardaens Y, Leroy M, Lefebvre C, Tomas P, Leroy JL, Dewailly D.:** Color echo-Doppler and endometrial receptivity in in vitro fertilization. *Contracept Fertil Sex*, 1998, Jul-Aug; 26 (7-8): 485-91.
3. **Friedler S, Schenker J, Herman A, Lewin A.:** the role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Hum Reprod Update*, 1996; Vol. 2, No. 4. p.p. 323-335.
4. **Goswamy RK, Williams G, Steptoe PC.:** Decreased uterine perfusion-a cause of infertility. *Hum Reprod*, 1988, Nov; 3 (8): 955-9.
5. **Bonilla-Musoles F, Raga F, Bailao LA, Osborne N, Machado LE, Bonilla F, Blanes J, Vergara F, Navarro J, Blanco J, Alvarez J.:** Endosonografía y Doppler en Reproducción. En *Ecografía Vaginal: Doppler y Tridimensión*. Bonilla-Musoles F. Editorial Médica Panamericana, 2001; 571-604.
6. **Bonilla-Musoles F, Raga F, Bailao LA, Osborne N, Machado LE, Blanes J, Klein O.:** Aborto completo o incompleto. En *Ecografía Vaginal: Doppler y Tridimensión*. Bonilla-Musoles F. Editorial Médica Panamericana, 2001; 197-204.
7. **Mercé LT, Barco MJ, De La Fuente F.:** Doppler velocimetry measured in retrochorionic space and uterine arteries during early human pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 1989; 68: 603-607.
8. **Fleisher AC.:** Ultrasound imaging 2000: assessment of utero-ovarian blood flow with transvaginal color Doppler sonography; potential clinical applications in infertility. *Fertil Steril*, 1991; 55, 648-691.
9. **Jurkovic D, Jauniaux E, Kurjac A, Hustin J, Campbell S, Nicolaidis K.:** Transvaginal color doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy. *Obstet. Gynecol*, 1991; 77: 365-369.
10. **Jaffe R.:** Development of early uteroplacental circulation. *Early Pregnancy* 2001 Jan; 5(1):34-5.
11. **Jaffe R, Dorgan A, Abramowicz JS.:** Color Doppler imaging of the uteroplacental circulation in the first

- trimester: value in predicting pregnancy failure or complication. *AJR Am J Roentgenol* 1995 May; 164(5):1255-8.
12. **Serra-Serra V, Serrano JE, Bellver J, Bonilla-Musoles F.:** Valor pronóstico de la ecografía en la amenaza de aborto. En *Ecografía Vaginal: Doppler y Tridimensión*. Bonilla-Musoles F. Editorial Médica Panamericana, 2001; 179-196.
 13. **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, Jan; 15 (1): 89-94.
 14. **Steer CV, Campbell S, Tan SL, Crayford T, Mills C, Mason BA, Collins WP.:** The use of transvaginal colour flow imaging after in vitro fertilization to identify optimum conditions before embryo transfer. *Fertil Steril*, 1992; 57, 372-376.
 15. **Sterzik K, Grab D, Sasse V.:** Dopplersonographic findings and their correlation with implantation in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*, 1989; 52, 825-828.
 16. **Demolium A, Jouan C, Gerday C, Dubois M.:** Pregnancy rates after transfer of embryos obtained from different stimulation protocols and frozen at either pronucleate or multicellular stages. *Human Reprod* 1991; 6, 799-804.
 17. **Coulam C, Stern J, Soenksen D, Britten S, Bustillo M.:** Comparison of pulsatility indices on the day of oocyte retrieval and embryo transfer. *Human Reprod* 1995; Vol. 10, No. 1, p.p 82-84.
 18. **Kupesic S, Kurjak A.:** Uterine and ovarian perfusion during the periovulatory period assessed by transvaginal color Doppler. *Fertil Steril* 1993, Sep; 60 (3): 439-43.
 19. **Serafini P, Batzofin J, Nelson J, Olive D.:** Sonographic uterine predictors of pregnancy in women undergoing ovulation induction for assisted reproductive treatments. *Fertil Steril*, 1994; 62, 815-822.
 20. **Steer CV, Tan SL, Dillon D, Mason BA, Campbell S.:** Vaginal color Doppler assessment of uterine artery impedance correlates with immunohistochemical markers of endometrial receptivity required for the implantation of an embryo. *Fertil Steril*, 1995; Jan; 63 (1): 101-8.
 21. **Basir GS, Lam TP, Chau MT, Ng EH, O WS, Ho PC.:** Colour Doppler análisis of peri-implantation utero-ovarian haemodynamics in women with excessively high oestradiol concentrations after ovarian stimulation. *Hum Reprod*, 2001, Oct; 16 (10): 2114-7.
 22. **Kuo HC, Hsu CC, Wang ST, Huang KE.:** Aspirin improves uterine blood flow in the peri-implantation period. *J Formos Med Assoc* 1997 Apr; 96(4):253-7.
 23. **Rubinstein M, Marazzi A, Polak de Fried E.:** low-dose aspirin treatment improves ovarian responsiveness, uterine and ovarian blood flow velocity, implantation and pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomised, double-blind placebo-controlled assay. *Fertil Steril*, 1999, May; 71 (5): 825-9.
 24. **Guanes PP, Remohi J, Gallardo E, Valbuena D, Simon C, Pellicer A.:** Age does not affect uterine resistance to vascular flow in patients undergoing oocyte donation. *Fertil Steril* 1996 Aug; 66(2):265-70.
 25. **Bustillo M, Krysa LW, Coulam CB.:** Uterine receptivity in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 1995 Feb; 10(2):442-5.
 26. **Contart P, Baruffi RL, Coelho J, Mauri AL, Petersen C, Franco JG.:** Power doppler endometrial evaluation as a meted for the prognosis of embryo implantation in an ICSI program. *J Assist Reprod Genet* 2000 Jul; 17 (6): 329-34.
 27. **Gonen Y, Calderón M, Direnfeld M, Abbramovici H.:** The impact of sonographic assessment of the endometrium and meticulous hormonal monitoring during natural cycles in patients with failed donor artificial insemination. *J. Ultrasound Obstet. Gynecol* 1991; 1, 122-126.
 28. **Smith B, Porter R, Ahuja K, Craft I.:** Ultrasonic assessment of endometrial changes in stimulated cycles in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J. In Vitro Fertil. Embryo Transfer*. 1984; 1, 233-238.
 29. **Welker BJ, Gembruch U, Diedrich K, Al-Hasani S, Krebs D.:** Transvaginal sonography of the endometrium during ovum pick up in stemulated cycles for in vitro fertilization. *J. Ultrasound Med*, 1989; 8, 549-553.
 30. **Fleisher AC, Herbert CM, Hill GA.:** Transvaginal sonography of the endometrium during induced cycles. *J. Ultrasound Med*, 1991; 10, 93-95.
 31. **Dickey RP, Olar TT, Curole DN, Taylor SN, Rye PH.:** Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. *Hum Reprod*, 1992; 7, 418-421.
 32. **Damon VB, Bessai K, Gregor J.:** Using ultrasound imaging in implantation. *Zentralbl Gynakol*, 2001, Jun; 123 (6): 340-3.
 33. **Yang JH, Wu MY, Chen CD, Jiang MC, Ho HN, Yang YS.:** Association of endometrial blood flow as determinated by a modified colour Doppler technique with subsequent outcome of in-vitro fertilization. *Hum Reprod*, 199, Jun; 14 (6): 1606-10.
 34. **Zaidi J, Campbell S, Pittrof R, Tan SL.:** Endometrial thickness, morphology, vascular penetration and velocimetry in predicting implantation in an in vitro fertilization program. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1995, Sep; 6 (3): 191-8.
 35. **Carbillon L, Perrot N, Uzan M, Uzan S.:** Doppler ultrasonography and implantation: a critical review. *Fetal Diagn Ther*, 2001, Nov-Dec; 16 (6): 327-32.