

## Vascularización y volumen ovárico ecográfico en mujeres con síndrome de ovario poliquístico tratadas con citrato de clomifeno y metformina

Jesús de la Fuente-Valero,\* Ignacio Zapardiel-Gutiérrez,\*\* Inmaculada Orensanz-Fernández,\*\*\* Pilar Álvarez-Álvarez,\*\*\*\* Virginia Engels-Calvo,\* José Manuel Bajo-Arenas\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** el síndrome de ovario poliquístico es el trastorno endocrino más común y su prevalencia es de 75% en pacientes con problemas de esterilidad, y entre 5 y 10% en mujeres en edad reproductiva. Para restablecer la ovulación, objetivo terapéutico en este síndrome, existen estrategias médicas y quirúrgicas.

**Objetivo:** medir la vascularización y el volumen ováricos con ecografía tridimensional a mujeres con síndrome de ovario poliquístico, en régimen de estimulación de la ovulación y analizar las diferencias entre los índices vasculares y los volúmenes ováricos de las pacientes tratadas con citrato de clomifeno en monoterapia y las tratadas con citrato de clomifeno y metformina.

**Material y método:** estudio analítico, prospectivo y controlado efectuado en 30 mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, provenientes de la consulta de esterilidad del Hospital Universitario Santa Cristina de Madrid, España. Se consiguieron 20 ciclos ovulatorios con citrato de clomifeno y 17 con citrato de clomifeno y metformina (que se añadió en los casos de hiperglucemia-hiperinsulinemia u obesidad). Se estudiaron los volúmenes e índices vasculares tridimensionales ováricos de los 37 ciclos mediante ecografía y se compararon los resultados entre el grupo tratado con metformina y sin ésta.

**Resultados:** según el tratamiento aplicado no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al volumen ovárico durante el ciclo, aunque sí las hubo entre los ciclos ovulatorios y los anovulatorios (20.36 vs 13.89 mL,  $p = 0.026$ ). Tampoco hubo diferencias respecto a los índices de flujo, vascularización, vascularización-flujo ni la consecución de ovulación o no.

**Conclusiones:** no hubo diferencias en el volumen ovárico y los índices vasculares medidos con ecografía tridimensional en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico, tanto en las que se les indujo la ovulación con citrato de clomifeno aislado como en las que se añadió metformina de modo combinado.

**Palabras clave:** ecografía tridimensional, índices vasculares, volumen ovárico, inducción de la ovulación, citrato de clomifeno, metformina, síndrome de ovario poliquístico.

### ABSTRACT

**Objective:** To measure the vascularization and ovarian volume with three-dimensional sonography in patients diagnosed of polycystic ovary syndrome with stimulated ovulation treatment, and to analyse the differences between the patients treated with clomiphene citrate versus clomiphene citrate and metformin.

**Material and method:** Thirty patients were studied. Twenty ovulation cycles were obtained with clomiphene citrate and 17 with clomiphene citrate plus metformin (added in case of obesity or hyperglycemia/hyperinsulinemia). Ovarian volumes and vascular indexes were studied with 3D-sonography and results were analysed by treatment.

**Results:** There were no statistical differences of ovarian volume by treatment along the cycles, although bigger volume were found in ovulatory cycles compared to non-ovulatory ones (20.36 versus 13.89 mL,  $p = 0.026$ ). No statistical differences were also found concerning vascular indexes, neither by treatment nor by the obtention of ovulation in the cycle.

**Conclusions:** Ovarian volume and vascular indexes measured with three-dimensional sonography in patients diagnosed of polycystic ovary syndrome do not show different values in patients treated with clomiphene citrate alone versus clomiphene citrate plus metformin.

**Key words:** three-dimensional sonography, vascular indexes, ovarian volume, stimulated ovulation, clomiphene citrate, metformin, polycystic ovary syndrome.

### RÉSUMÉ

**Antécédents:** Le syndrome des ovaires polykystiques est le trouble endocrinien le plus courant et sa prévalence est de 75% chez les patients ayant des problèmes de fertilité, et entre 5 et 10% chez les femmes en âge de procréer. Pour restaurer l'ovulation cible thérapeutique dans ce syndrome, il existe des stratégies médicales et chirurgicales.

**Objectif:** mesurer la vascularisation et de trois volumes échographie dimensionnelle de l'ovaire chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques, en vertu de la stimulation de l'ovulation et analyser les différences entre les indices vasculaires et le volume de l'ovaire chez les patients traités par le citrate de clomifène seul et ceux traités par le citrate de clomifène et la metformine.

**Matériel et méthode:** étude analytique prospective contrôlée menée dans 30 femmes diagnostiquées avec un syndrome des ovaires polykystiques, d'infertilité consultation du University Hospital de Santa Cristina de Madrid, España. Se obtenu 20 cycles ovulatoires avec cictrato clomifène et 17 avec citrate de clomifène et de la metformine (qui a été ajouté dans les cas d'hyperglycémie, hyperinsulinémie ou l'obésité). Nous avons étudié les trois volumes de dimension et de l'ovaire indices vasculaires des 37 cycles par ultrasons et comparé les résultats entre les groupes traités avec la metformine et sans elle.

**Résultats:** Conformément au traitement n'a trouvé aucune différence statistiquement significative en volume au cours du cycle ovarien, mais il n'existait entre les cycles ovulatoires et anovulatoires (20,36 contre 13,89 mL,  $p = 0,026$ ). Il n'y avait aucune différence dans les débits, vascularización, la vascularisation de flux ou d'atteindre l'ovulation ou non.

**Conclusions:** Il n'y avait aucune différence dans le volume de l'ovaire et indices vasculaire mesurée avec trois échographie dimensionnelle chez les patients présentant un syndrome des ovaires polykystiques, ou qui ont induit l'ovulation par le citrate de clomifène seul ou dans lesquels la metformine a été ajoutée de manière combinée.

**Mots-clés:** trois échographie dimensions, les indices vasculaires, le volume de l'ovaire, induction de l'ovulation, le citrate de clomifène, la metformine, un syndrome des ovaires polykystiques.

## RESUMO

**Antecedentes:** Síndrome dos ovários policísticos é a doença endócrina mais comum e sua prevalência é de 75% em pacientes com problemas de fertilidade, e entre 5 e 10% em mulheres em idade reprodutiva. Para restaurar a ovulação alvo terapêutico na síndrome, existem estratégias médicas e cirúrgicas.

**Objetivo:** medir a vascularização e três-volume ultra-som tridimensional de ovário em mulheres com síndrome dos ovários policísticos, sob a estimulação da ovulação e analisar as diferenças entre os índices vascular eo volume ovariano de pacientes tratados com citrato de clomifeno e sozinho aqueles tratados com citrato de clomifeno e metformina.

**Material e método:** estudo analítico prospectivo controlado realizado em 30 mulheres com diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos, consulta de infertilidade no Hospital Universitario de Santa Cristina de Madrid, España. Se obteve 20 ciclos ovulatórios com cictrato de clomifeno e 17 com citrato de clomifeno e metformina (que foi acrescentado em casos de hiperglicemia, hiperinsulinemia e obesidade). Nós estudamos o três-volumes tridimensionais e ovário índices vasculares do 37 ciclos por ultra-som e compararam os resultados entre os grupos tratados com metformina e sem ela.

**Resultados:** De acordo com o tratamento não encontraram diferenças estatisticamente significativas em termos de volume durante o ciclo ovariano, mas não existe entre os ciclos ovulatórios e anovulatórios (20,36 vs 13,89 mL,  $p = 0,026$ ). Não houve diferenças nas taxas de fluxo, vascularización, vascularização-fluxo ou alcançar a ovulação ou não.

**Conclusões:** Não houve diferença no volume ovariano e índices vascular medido com três ultra-som tridimensional em pacientes com síndrome dos ovários policísticos, ou que foram induzidas a ovulação com citrato de clomifeno isoladamente ou em que a metformina foi adicionado de forma combinada.

**Palavras-chave:** três ultra-som tridimensional, os índices vasculares, volume ovariano, indução da ovulação, citrato de clomifeno, metformina, a síndrome dos ovários policísticos.

\* Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Infanta Leonor. Madrid, España.

\*\* Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid, España.

\*\*\* Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

\*\*\*\* Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Infanta Sofía. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Ignacio Zapardiel Gutiérrez. Maestro Vives 2. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid 28009 España. Correo electrónico: ignacio-zapardiel@hotmail.com

Recibido: marzo, 2009. Aceptado: agosto, 2009

Este artículo debe citarse como: De la Fuente-Valero J, Zapardiel-Gutiérrez I, Orensanz-Fernández I, Álvarez-Álvarez P, Engels-Calvo V, Bajo-Arenas JM. Vascularización y volumen ovárico ecográfico en mujeres con síndrome de ovario poliquístico tratadas con citrato de clomifeno y metformina. Ginecol Obstet Mex 2010;78(1):58-64.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

El síndrome de ovario poliquístico es el trastorno endocrino más común. Su prevalencia varía entre 5 y 10% de las mujeres en edad reproductiva. De las pacientes con problemas de esterilidad (no ovuladoras), la incidencia de síndrome de ovario poliquístico es de 75% y también hay alta frecuencia de pacientes con este síndrome y abortos de repetición.<sup>1,2</sup>

El objetivo terapéutico en el síndrome de ovario poliquístico es restablecer la ovulación y para ello existen diferentes estrategias médicas (pérdida de peso, citrato de clomifeno, inhibidores de aromatasa, metformina, gonadotropinas, agonistas de GnRH, antagonistas de GnRH) y quirúrgicas (*drilling* ovárico diatérmico o fotocoagulación múltiple con láser).<sup>3</sup>

El citrato de clomifeno es un agente antiestrogénico no esteroide, activo por vía oral, derivado del clorotrianiseno y químicamente similar al dietilestilbestrol, perteneciente al grupo de los SERM. Al competir con el estradiol en su fijación a los receptores estrogénicos anula la retroalimentación negativa ejercida por los estrógenos endógenos sobre el hipotálamo, y éste reconoce la existencia de un estado hipoestrogénico que favorece la secreción de GnRH responsable de la liberación de FSH y LH hipofisarias que ponen en marcha el desarrollo del folículo.

La metformina es una biguanida de administración oral, con una acción sensibilizante a la de la insulina y que no produce hipoglucemia en pacientes euglucémicas. Sus efectos son: reducción de la insulinemia, aumento de la sensibilidad a la insulina, reducción del hiperandrogenismo, descenso de la LH e incremento de la SHBG.<sup>4</sup> La adición de citrato de clomifeno al tratamiento mejora las tasas de ovulación y embarazo en pacientes con y sin resistencia al citrato de clomifeno aislado.<sup>5,6</sup>

A pesar de la seguridad actual de los tratamientos para inducir la ovulación, la buena práctica médica recomienda realizar una monitorización de los mismos (clínica, ecográfica y analítica) con tres objetivos: 1) detección de la hiperrespuesta ovárica, 2) prevención del embarazo múltiple y 3) verificación de la eficacia del tratamiento.

La aparición de la ecografía tridimensional abrió múltiples expectativas en todos los campos de la ginecología y de la obstetricia. En los últimos años se han multiplicado las publicaciones al respecto, en donde se insiste en temas como el estudio de malformaciones fetales, la patología tumoral del aparato genital femenino y la medicina de la reproducción. En este último apartado aún debe validarse la ecografía tridimensional para el seguimiento de la estimulación ovárica.

El principal objetivo de este estudio es medir la vascularización y el volumen ováricos con ecografía tridimensional a mujeres en régimen de estimulación de la ovulación, y analizar si existen diferencias en los índices vasculares y volúmenes ováricos entre las pacientes tratadas con citrato de clomifeno en monoterapia y las tratadas con citrato de clomifeno y metformina.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio analítico, prospectivo y controlado efectuado en 30 mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario po-

liquístico provenientes de la consulta de esterilidad del Hospital Universitario Santa Cristina de Madrid, España; a las pacientes se les indicaron ciclos de estimulación e inducción de la ovulación con citrato de clomifeno con y sin metformina entre abril y diciembre de 2007.

El diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico se basa en criterios clínicos, ecográficos y de laboratorio, según el consenso de la ESHRE/ASRM, y el diagnóstico de hiperglucemia e hiperinsulinemia en criterios analíticos: hiperglucemia con glucemia en ayunas mayor a 126 mg/dL o glucemia al azar mayor a 200 mg/dL. Se considera anovulación crónica a la falta de menstruación u oligomenorrea durante un periodo de tres meses consecutivos, con concentración de progesterona sérica menor de 3.0 ng/mL.<sup>1</sup> El hiperandrogenismo es la concentración de testosterona total sérica mayor de 0.6 ng/mL, testosterona libre mayor de 2.5 pg/mL o sulfato de dehidroepiandrosterona mayor de 250 µg/dL. El hirsutismo se define como la condición de pacientes con puntuación mayor a siete según la clasificación de Ferriman-Galwey. Para considerarse con obesidad, según la clasificación de la OMS, se requiere un IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup>.

El estudio lo aprobó un comité de ética y las pacientes firmaron previamente un consentimiento informado.

En total, se estudiaron 45 ciclos de estimulación e inducción de la ovulación con citrato de clomifeno. No se canceló ninguno de estos ciclos ni por baja ni por alta respuesta, y cuatro pacientes decidieron abandonar el tratamiento tras un ciclo de estimulación. Ninguno de estos abandonos fue por efectos secundarios del tratamiento.

Los criterios de inclusión fueron: mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico confirmado mediante clínica, estudios de imagen y análisis de laboratorio; edad mayor a 18 e inferior o igual a 40 años, ausencia de enfermedades o situaciones clínicas concretas previas de alguno de los miembros de la pareja que contraindicaran la inseminación artificial conyugal o la estimulación de la ovulación.

Los criterios de exclusión fueron: mujeres que no cumplieran los criterios de inclusión, mujeres no dispuestas a realizarse un seguimiento y mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico tratadas previamente con estos fármacos sin éxito.

La edad de las mujeres del estudio estuvo comprendida entre 22 y 38 años, con un índice de masa corporal entre 20 y 43 kg/m<sup>2</sup>. En total, se trataron 18 pacientes con citrato

de clomifeno en monoterapia, y 12 con la combinación de citrato de clomifeno y metformina (con hiperglucemia e hiperinsulinemia).

Las mujeres se dividieron en dos grupos de tratamiento. Un grupo, de 18 mujeres, sin hiperglucemia, hiperinsulinemia ni obesidad, recibieron de 50 a 100 mg de citrato de clomifeno por vía oral cada 24 horas durante los días 5 al 10 del ciclo. El otro grupo, de 12 mujeres, con hiperglucemia, hiperinsulinemia u obesidad, recibieron además 425 mg cada ocho horas de metformina. Las pacientes de ambos grupos recibieron tratamiento con estrógenos durante los días 5 al 15 del ciclo por vía oral para contrarrestar los efectos antiestrogénicos del clomifeno sobre el moco cervical y el endometrio.

En cada uno de los ciclos se realizaron tres ecografías ováricas con angiografía *power* Doppler. La primera, en ambos ovarios, antes de iniciar el tratamiento (ecografía basal). La segunda, a los 14 días de la basal, únicamente en el ovario con folículos antrales. Y la última, a los 21 días de la basal, sólo en el ovario que contenía el cuerpo lúteo, además de una determinación plasmática de progesterona para evaluar la ovulación. La ecografía del día 14 se repitió unos días más adelante en las mujeres sin folículos dominantes superiores a 18 mm. Al objetivarse uno o más folículos antrales de 18 mm se proponía a la mujer coito dirigido. Las mujeres que no se embarazaron luego de un primer ciclo de estimulación se estudiaron de forma similar en otro ciclo.

Las ecografías se realizaron en el Hospital Universitario Santa Cristina por un mismo explorador experimentado. A las pacientes se les hizo la ecografía en posición supina con las rodillas flexionadas y las piernas separadas. Se usó un ecógrafo Voluson 730 (Kretztechnik Ibérica.) equipado con una sonda vaginal multifrecuencia de entre 3 y 9 MHz, ángulo de visión de 146°, frecuencia de repetición de pulsos 600 Hz, filtro de pared 50 Hz y ganancia a -4.0 dB.

Para hacer las ecografías primero se exploraron los ovarios en modo B. A continuación la ventana del *power* Doppler se colocó sobre el diámetro longitudinal máximo del ovario, de manera que lo cubriera por completo. Cuando se obtuvo una señal color adecuada libre de artefactos en 2D, se sobrepuso la ventana 3D para obtener el volumen de la región de interés. El ángulo del sector volumétrico fue predeterminado a 90°. La duración del procedimiento osciló entre 20 y 30 segundos. Se pidió a todas las pacientes que permanecieran sin moverse y se evitaron los movimientos de la sonda durante el tiempo

de adquisición. Si aparecían en el volumen artefactos debidos a movimientos del intestino o de la paciente, el volumen se adquiría de nuevo hasta obtenerse una imagen satisfactoria. Los volúmenes se almacenaron en el disco duro del ecógrafo y después se transfirieron a discos compactos y se estudiaron en una computadora portátil que disponía del programa VOCAL versión 6.0 instalado en su disco duro. El mismo investigador analizó todos los volúmenes. El volumen ovárico se obtuvo gracias al trazado del contorno del mismo en modo manual en los diferentes cortes multiplanares, y se definieron los volúmenes a partir del plano A con un paso de rotación de 15° (en total, 12 cortes para cada ovario). Una vez que el contorno del ovario se definió, el programa VOCAL calculó automáticamente su volumen en mililitros (Figura 1). La señal *Power*-Doppler del folículo se cuantificó mediante la función histograma que genera tres índices de vascularidad tridimensional. El índice de vascularización (IV) mide el número de voxels color en el volumen estudiado, representando de esta manera los vasos en el tejido que se expresó como un porcentaje. El índice de flujo (IF) es el valor promedio del color en todos los voxels color, por lo que representa la intensidad media del flujo en una escala entre 0 y 100. El índice de vascularización flujo (IVF) es el valor promedio del color en todos los voxels grises y color de la esfera estudiada, y representa la vascularización o el flujo en una escala entre el 0 y el 100 (Figura 2). La ovulación se definió como la existencia de valores de progesterona en el día 21 por encima de 10 pg/mL. Con las variables obtenidas, se creó una base de datos en SPSS (*Statistical Package for the Social Science*; versión 11.5, SPSS Inc., Chicago,

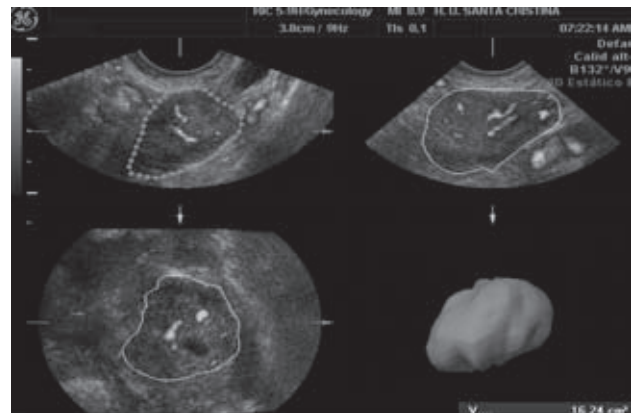
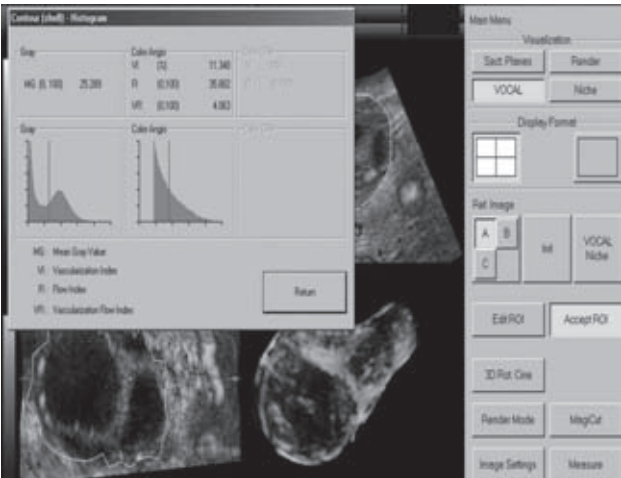


Figura 1. Captura tridimensional del volumen ovárico.





**Figura 2.** Cálculo de índices de vascularización tridimensional con programa VOCAL.

IL, Estados Unidos). Se halló la media y la desviación estándar de los diferentes parámetros cuantitativos estudiados. Las variables cuantitativas en ambos grupos se analizaron comparando las medias con la prueba de la t de Student, y se estableció la significación estadística con una  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se produjo ovulación en 37 ciclos, lo que significa una tasa de ovulación de 82.2%. En 20 ciclos (54.05%) la paciente se trató únicamente con citrato de clomifeno y en 17 (45.95%) con citrato de clomifeno y metformina.

### Volumen

El volumen del ovario aumenta a lo largo de la fase folicular hasta el momento de la ovulación, en que alcanza los valores máximos. Después disminuye levemente en la fase mesolútea (Cuadro 1). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el volumen ovárico a lo largo del ciclo en función del tratamiento. Hubo diferencias estadísticamente significativas en los volúmenes ováricos entre los ciclos con ovulación y los ciclos anovulatorios

**Cuadro 1.** Evolución del volumen ovárico a lo largo del ciclo (en ovarios que ovularon posteriormente)

Volumen del ovario	Basal	Periovulatorio	Mesolúteo
Media	14,67535	19,64976	17,53342
Desviación estándar	6,933230	8,425722	16,94286

siendo la media de este volumen de 2.36 mL para los ovarios que ovularon y 13.89 mL para los que no ( $p = 0.026$ ). (Cuadro 2)

### Vascularización

#### Índice de vascularización

El índice de vascularización del ovario durante el ciclo hasta el momento de la ovulación, y en fase mesolútea disminuye levemente (Cuadro 3).

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas asociadas con el tipo de tratamiento ni con la consecución o no de ovulación.

#### Índice de flujo

El índice de flujo del ovario crece a lo largo del ciclo, alcanza el máximo en el momento periovulatorio, y en fase mesolútea se mantiene o disminuye levemente (Cuadro 4).

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas relacionadas con el tipo de tratamiento ni con la consecución o no de ovulación.

#### Índice de vascularización-flujo

El índice de vascularización-flujo del ovario aumenta durante la fase folicular, alcanza su valor máximo en la ovulación y en la fase mesolútea desciende levemente (cuadro 5) evidenciando diferencias estadísticamente

**Cuadro 2.** Media del volumen ovárico periovulatorio expresada en mililitros (mL), de los ovarios en los que se consiguió ovulación y de los ovarios que no ovularon

	Ovulación	No ovulación
Media del volumen ovárico periovulatorio (mL)	20.36	19.64

**Cuadro 3.** Evolución del índice de vascularización (IV) del ovario a lo largo del ciclo (en ovarios que ovularon posteriormente)

IV ovario	Basal	Periovulatorio	Mesolúteo
Media	4,36896	6,15623	5,73565
Desviación estándar	4,845675	4,553212	4,245652

**Cuadro 4.** Evolución del índice de flujo (IF) del ovario a lo largo del ciclo (en ovarios que ovularon posteriormente)

IF ovario	Basal	Periovulatorio	Mesolúteo
Media	36,00946	42,00565	40,46865
Desviación estándar	15,133385	11,790685	15,495012

**Cuadro 5.** Evolución del índice de vascularización-flujo (IVF) del ovario a lo largo del ciclo (en ovarios que ovularon posteriormente)

IVF ovario	Basal	Periovulatorio	Mesolúteo
Media	2,45346	3,57541	3,13426
Desviación estándar	2,89350	2,752189	2,36544

significativas entre las pacientes que ovularon y las que no, ni entre las que tomaron citrato de clomifeno en monoterapia o combinado con metformina.

## COMENTARIO

El síndrome del ovario poliquístico es una alteración endocrina debida a una disfunción ovárica que consiste en anovulación persistente producida por gran variedad de causas y con distintas manifestaciones clínicas, una vez excluidos los trastornos específicos que producen los mismos síntomas. Entre las alteraciones endocrinas se encuentran la resistencia a la insulina, el hiperinsulinismo y el hiperandrogenismo.<sup>1</sup>

Según los criterios de consenso ESHRE/ASRM de 2003 para diagnosticar el síndrome de ovario poliquístico se requieren dos de los siguientes factores, en ausencia de otra causa que los justifique:<sup>1</sup>

1. Oligomenorrea y anovulación.
2. Hiperandrogenismo e hiperandrogenemia (clínicos o bioquímicos).
3. Cambios típicos ecográficos del síndrome de ovario poliquístico: 12 o más folículos mayores o iguales a 9 nueve mm de diámetro, volumen ovárico mayor a 10 cm<sup>3</sup> (la aparición de uno de estos criterios en un único ovario ya es criterio ecográfico).

Del arsenal terapéutico disponible para inducir la ovulación en las mujeres infértiles con síndrome de ovario poliquístico, el citrato de clomifeno es un fármaco con una baja tasa de complicaciones y que combina una buena rentabilidad (costo-beneficio) con la facilidad de utilización. Según Homburg,<sup>2</sup> la ovulación se restablece en 80% de los casos, cifra similar a la obtenida en este estudio (82.2%). El tratamiento con citrato de clomifeno no precisa una monitorización exhaustiva, pero es aconsejable monitorizar ecográficamente el primer ciclo de tratamiento para verificar la respuesta ovulatoria (desarrollo folicular) y descartar los casos donde se observe una respuesta multifolicular. Entre los efectos secundarios

más frecuentes están las alteraciones vasomotoras (11%) y visuales (1-2%). La incidencia de embarazos múltiples es de 7 a 10%, la mayor parte gemelares. La incidencia de hiperestimulación ovárica de leve a moderada es de 5% y resulta excepcional la hiperestimulación grave.<sup>7</sup> En este estudio ninguna de las mujeres refirió efectos secundarios y no hubo gestaciones múltiples ni síndrome de hiperestimulación ovárica. En estudios retrospectivos se afirma que el uso prolongado de citrato de clomifeno se asocia con incremento del riesgo de tumores fronterizos o invasivos de ovario,<sup>8</sup> y de tumores ováricos con el uso de citrato de clomifeno durante más de 12 ciclos (RR 11.1, 95%: CI 1.5-82.1), en mujeres con o sin alteraciones ovulatorias, tanto si eran grávidas como nuligrávidas.

La resistencia a la insulina en algunas mujeres con síndrome de ovario poliquístico, y concretamente la hiperinsulinemia compensadora tiene un papel en la fisiopatología del hiperandrogenismo del síndrome de ovario poliquístico.<sup>3</sup> Así, es razonable pensar que los fármacos que producen insulinosensibilización, entre ellos la metformina, favorecen la normalización de los parámetros endocrinológicos, con la restauración de una correcta foliculogénesis y ovulación. El uso de metformina en los tratamientos de esterilidad se ha discutido ampliamente en la bibliografía en los últimos años; los estudios arrojan resultados similares y favorables con metformina para conseguir ovulación, si se compara con placebo o si se añade al tratamiento citrato de clomifeno.<sup>4,9</sup> La ecografía tridimensional y el uso de programas específicos (VOCAL) se han introducido eficientemente en los últimos años, ofreciendo nuevas posibilidades para el seguimiento, medición y análisis de los ciclos de estimulación ovárica, con parámetros que intentan mejorar el control y la predicción del resultado final de los ciclos. Entre esos parámetros, medidos con VOCAL, se encuentran los índices vasculares *power Doppler*: índice de vascularización, de flujo y de vascularización-flujo, y el cálculo de volúmenes de una forma más exacta que con la clásica fórmula matemática que incluía los diámetros medidos por ecografía bidimensional.<sup>10</sup> Otras ventajas de este tipo de ecografía son la posibilidad de estudiar simultáneamente volúmenes y vascularización, y el estudio *off line* (estudio de los datos posteriormente a su captura). La ecografía tridimensional en el estudio de volúmenes, recuento folicular e índices vasculares ováricos, tiene una excelente reproducibilidad intra e interobservador.<sup>11</sup>

Respecto al volumen medio del ovario basal, los resultados en este estudio (14.67 mL) son similares a los publicados por Allemand y su grupo en una revisión de 10 pacientes con síndrome de ovario poliquístico y 29 controles,<sup>12</sup> y al igual que en el trabajo publicado por Alcazar y sus colaboradores, el volumen ovárico también aumenta a lo largo del ciclo estimulado con clomifeno.<sup>13</sup> Allemand afirma que al acceder a un mejor rastreo por múltiples planos con la ecografía tridimensional, se encuentra mayor cantidad de folículos por ovario.<sup>12</sup>

En este estudio, los índices vasculares analizados (IV, IF e IVF) aumentaron en las fases iniciales del ciclo y alcanzaron sus máximos valores en el momento de la ovulación, diferente a lo observado en el ciclo ovárico no estimulado, en el que los máximos valores de los índices vasculares se alcanzan al séptimo día postovulación.<sup>14</sup>

Al comparar ambos grupos, muchos de los resultados de este estudio no fueron estadísticamente significativos, lo que puede deberse a la baja cantidad de participantes; sin embargo, puede marcar la línea de futuros estudios para intentar aclarar éste y otros aspectos.

## CONCLUSIONES

El citrato de clomifeno es un fármaco eficaz y de baja toxicidad para inducir la ovulación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. El volumen del ovario aumenta durante la fase folicular del ciclo, y posteriormente se mantiene o disminuye levemente tras la ovulación. El volumen ovárico medido en el momento periovulatorio es mayor en las pacientes que ovulan. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el volumen ovárico a lo largo del ciclo en función del tratamiento aplicado. En las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tratadas con citrato de clomifeno con y sin metformina, la vascularización del ovario creció en la fase folicular y tras la ovulación se mantuvo estable o disminuyó en pequeña cantidad. No se apreciaron distintos resultados estadísticamente significativos en los índices vasculares medios ováricos en función del tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(2):261-274.
2. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1(1):109.
3. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79(1):1-13.
4. Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2004; 19(11):2474-2483.
5. Speroff L, Fritz MA. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 2ª ed. Madrid: Wolters kluwer Health España S.A., 2006.
6. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-47.
7. Nasseri S, Ledger WL. Clomiphene Citrate in the twenty-first century. *Human Fertil (Camb)* 2001;4:145-151.
8. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, et al. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994;331(12):771-776.
9. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327(7421):951-953.
10. Amer A, Hammadeh ME, Kolkailah M, Ghandour AA. Three-dimensional versus two-dimensional ultrasound measurement of follicular volume: are they comparable? *Arch Gynecol Obstet* 2003;268(3):155-157.
11. Mercé LT, Gómez B, Engels V, Bu S, et al. Intra and interobserver reproducibility of ovarian volume, antral follicle count and vascularity indices obtained with transvaginal 3-dimensional ultrasonography, power Doppler angiography and Virtual Organ Computer-Aided image program. *Journal of Ultrasound Medicine* 2005;24:1279-1287.
12. Allemand MC, Tummon IS, Phy JL, Foong SC, et al. Diagnosis of polycystic ovaries by three-dimensional transvaginal ultrasound. *Fertil Steril* 2006;85(1): 214-219.
13. Alcázar JL, Mercé LT, Sabatel R, Troyano JM. Ecografía y angiografía power Doppler tridimensional del ovario normal y patológico. En: Mercé Alberto LT. *Teoría y práctica de la ecografía y angiografía Doppler tridimensional en Obstetricia y Ginecología*. Madrid: Habe, 2006.
14. Jokubkiene L, Sladkevicius P, Rovas L, Valentin L. Assessment of changes in volume and vascularity of the ovaries during the normal menstrual cycle using three-dimensional power Doppler ultrasound. *Hum Reprod* 2006;21(10):2661-2668.