

ORIGINAL

## Resonancia magnética en la respuesta al tratamiento del síndrome de hiperestimulación ovárica: comparación de modelos farmacocinéticos

R. Sanz Requena<sup>a,\*</sup>, L. Martí Bonmati<sup>a,b</sup>, C. Álvarez<sup>c</sup>, G. García<sup>c</sup>, A. Pellicer<sup>c</sup>,  
Á. Alberich Bayarri<sup>a</sup> y D. Moratal<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Radiología, Hospital Quirón, Valencia, España

<sup>b</sup>Servicio de Radiología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

<sup>c</sup>IVI-Instituto Valenciano de Infertilidad, Valencia, España

<sup>d</sup>Departamento de Ingeniería Electrónica, Universidad Politécnica, Valencia, España

Recibido el 4 de enero de 2008; aceptado el 26 de marzo de 2008

Disponible en Internet el 9 de marzo de 2009

### PALABRAS CLAVE

Modelo  
farmacocinético;  
Resonancia  
magnética;  
Perfusión;  
Ovarios;  
Hiperestimulación;  
Cabergolina

### Resumen

**Objetivo:** Valorar el efecto del tratamiento con cabergolina en el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) mediante la aplicación de modelos mono y bicompartimentales en resonancia magnética (RM).

**Material y métodos:** Se estudiaron 20 mujeres donantes de óvulos con riesgo de desarrollar SHO, divididas en 2 grupos (placebo y tratamiento). Se realizaron 2 estudios de RM de perfusión, antes y tras el inicio del tratamiento. Se comparó el modelo monocompartimental, con parámetros de permeabilidad vascular ( $K^{trans}$ ), ratio de extracción ( $k_{ep}$ ) y fracción de espacio extravascular extracelular ( $v_e$ ), y el bicompartimental, que añade la fracción de espacio intravascular ( $v_p$ ). El análisis de las diferencias entre grupos (placebo frente a tratamiento) para los 2 estudios de RM y para cada modelo farmacocinético se realizó con una prueba t para muestras independientes. El coeficiente de correlación intraclase (CCI) analizó la variabilidad de las medidas.

**Resultados:** En el grupo placebo se observó un incremento significativo de  $K^{trans}$  para ambos modelos ( $p = 0,021$  para un compartimiento, y  $p < 0,001$  para 2 compartimientos). En las pacientes tratadas no hubo diferencias en ningún parámetro para ninguno de los modelos. Por diferencias entre grupos, para 2 compartimientos  $K^{trans}$  aumentó un  $168,6 \pm 151,9\%$  para placebo y un  $43,3 \pm 54,5\%$  para tratamiento ( $p = 0,04$ ). Para un único compartimiento no hubo diferencias significativas. En el análisis de variabilidad se obtuvo un CCI  $> 0,95$  para todos los parámetros, excepto  $v_p$  (CCI = 0,89).

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rsanz.val@quiron.es (R. Sanz Requena).

**Conclusiones:** La permeabilidad capilar calculada empleando modelos farmacocinéticos bicompartimentales tras la administración de un contraste en RM es un biomarcador del efecto del tratamiento en pacientes con SHO.

© 2008 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Pharmacokinetic model;  
Magnetic resonance; Perfusion;  
Ovaries;  
Hyperstimulation;  
Cabergoline

## Magnetic resonance for evaluating the response to treatment for ovarian hyperstimulation syndrome: comparison of pharmacokinetic models

### Abstract

**Objective:** To evaluate the response to treatment with cabergoline for ovarian hyperstimulation syndrome (OHS) using mono- and bi-compartmental MRI models.

**Material and methods:** We studied 20 ovum donors with a high risk of developing OHS, divided in two groups (placebo vs. treatment). MRI perfusion studies were performed before and after the beginning of treatment. We compared the monocompartmental model, with the parameters vascular permeability ( $K^{\text{trans}}$ ), extraction ratio ( $k_{\text{ep}}$ ), and extravascular extracellular space fraction ( $v_e$ ), against the bicompartimental model, with the same parameters as in the monocompartmental model and the additional parameter vascular space fraction ( $v_p$ ). The differences between groups (placebo vs. treatment) on the two MRI studies and for each pharmacokinetic model were analyzed using *t*-tests for independent samples. The intraclass correlation coefficient (ICC) was used to assess the variability of the measurements.

**Results:** In the placebo group, a significant increase in  $K^{\text{trans}}$  was observed with both models ( $p = 0.021$  for one compartment; and  $p < 0.001$  for two compartments). In the treatment group, no statistically significant differences were found for any parameter in either model. Regarding differences between groups, in the bicompartimental model  $K^{\text{trans}}$  increased  $168.6\% \pm 151.9\%$  in the placebo group versus  $43.3\% \pm 54.5\%$  in the treatment group,  $p = 0.04$ ). In the monocompartmental model, no differences were found between groups. In the variability analysis, the ICC was higher than 0.95 for all parameters except  $v_p$  (ICC = 0.89).

**Conclusions:** Capillary permeability calculated with bicompartimental pharmacokinetic models after MRI contrast administration is a biomarker of the treatment effect in OHS patients.

© 2008 SERAM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es una respuesta suprafisiológica y una rara complicación iatrogénica. Con frecuencia es secundaria al estímulo con gonadotropinas en una inducción de la ovulación. Generalmente ocurre en la fase lútea o en el embarazo precoz. Su forma grave se presenta en el 0,5–5% de mujeres sometidas a estimulación ovárica<sup>1</sup>.

A través de los años el SHO se ha prevenido y tratado de forma empírica, ya que su fisiopatología no se conocía completamente. El fenómeno básico parece ser el aumento de la permeabilidad vascular desencadenado por la secreción de sustancias vasoactivas en respuesta a la gonadotropina coriónica humana (hCG)<sup>2</sup>.

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es una citocina que participa en la regulación de la reparación y remodelación vasculares. Es el mediador más importante de la angiogénesis ovárica dependiente de la hCG<sup>3</sup>. El VEGF estimula el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos en el ovario e induce un aumento de su permeabilidad vascular.

La cabergolina es un agonista dopaminérgico que inhibe selectivamente la angiogénesis y la permeabilidad produ-

cida por el VEGF<sup>4,5</sup>. Estudios recientes en mujeres con SHO han demostrado este efecto protector y su posible papel en la prevención del SHO en mujeres con riesgo durante la hiperestimulación ovárica controlada<sup>5,6</sup>.

Los modelos farmacocinéticos con resonancia magnética (RM) permiten cuantificar, a partir de secuencias de perfusión, los parámetros que caracterizan un órgano o tejido basándose en su permeabilidad vascular, lo que los convierte en una herramienta de gran interés para detectar estados de angiogénesis y su modificación con la enfermedad y el tratamiento<sup>7,8</sup>. El análisis farmacocinético es teóricamente independiente del paciente estudiado y del equipamiento empleado, ya que maneja valores absolutos de concentración de contraste, en contraposición a los análisis cuantitativos de los parámetros de las curvas de intensidad-tiempo, que dependen más de los factores de ganancia de los equipos. Aunque actualmente hay numerosos estudios y diversas aplicaciones<sup>9–21</sup>, su complejidad analítica y computacional impide, generalmente, que los resultados obtenidos se reconozcan universalmente<sup>16–20</sup>. Los esfuerzos actuales están dirigidos principalmente a la estandarización metodológica, incluyendo la selección adecuada de la función arterial de entrada, cuya elección es uno de los factores más limitantes para la reproducibilidad de los modelos<sup>17,18</sup>.

Una característica de los modelos computacionales farmacocinéticos son las suposiciones que se realizan para formularlos matemáticamente. Estos postulados hacen referencia al modelado del primer paso o de la contribución vascular durante los instantes siguientes a la inyección del medio de contraste. Así, habitualmente se consideran 2 situaciones: que se trate de un tejido poco vascularizado cuya captación presente una pendiente suave y lentamente progresiva (y se puede despreciar la contribución vascular), o que se trate de un tejido muy vascularizado cuya pendiente de captación sea abrupta y rápida (y se debe cuantificar la contribución vascular).

En este trabajo se establece una comparativa en la valoración de la eficacia del tratamiento con agonistas de la dopamina en el SHO, realizada en un entorno clínico, entre el modelo de un compartimiento, que descarta la contribución vascular, y el modelo bicompartimental, que incluye este tributo vascular. Para ello se evaluarán las diferencias en los parámetros farmacocinéticos y su reproducibilidad utilizando la cuantificación del efecto de la cabergolina en el tratamiento del SHO.

## Material y métodos

### Sujetos de estudio

El grupo de estudio estaba formado por 20 mujeres, 10 tratadas con cabergolina y 10 con placebo de forma aleatoria. Todas ellas eran donantes de óvulos con riesgo de desarrollar un SHO por presentar antecedentes de un SHO o una respuesta alta en un ciclo anterior de hiperestimulación ovárica controlada. De todas las pacientes se disponía del valor del hematocrito obtenido en los días  $(5 \pm 3)$  anteriores a sus estudios de RM. Todas las pacientes firmaron la hoja de consentimiento informado para la administración de contrastes intravenosos.

### Adquisición

Se utilizó un equipo de RM de 1,5 T (Philips Medical Systems, Best, Países Bajos), con una secuencia dinámica eco de gradiente potenciada en T1 con destrucción de la magnetización transversal (sEG; TR = 71,3 ms; TE = 1,13 ms; ángulo de excitación =  $60^\circ$ ; número de cortes = 20; matriz de adquisición =  $208 \times 512$ ; grosor de corte = 6 mm; tamaño de píxel en adquisición =  $1,83 \times 2,80$  mm; tamaño de píxel reconstruido =  $0,74 \times 0,74$  mm). Se adquirieron 50 dinámicos con un tiempo de adquisición de 4,4 s por dinámico. La duración total de la serie fue de 5 min 35 s, muestreando de forma asimétrica, con muchos más puntos en los momentos iniciales, y observaciones más separadas en la fase de equilibrio.

Después de los 3 primeros dinámicos (muestreo basal precontraste) se inyectó una dosis de 0,2 ml/kg de un contraste paramagnético (Omniscan, GE Healthcare, Reino Unido) en bolo a 4 ml/s, con 40 ml de suero salino para empuje y lavado.

A todas las mujeres se les realizaron 2 estudios dinámicos de RM con contraste intravenoso, el primero antes de desencadenar la maduración ovocitaria con estimulación por hCG (día 0) y el segundo a los 5 días post-hCG.

## Modelos farmacocinéticos

Los modelos farmacocinéticos estudiados son de una entrada y de 1 (mono) o 2 (bi) compartimientos (espacio extravascular-extracelular aislado o con el espacio vascular).

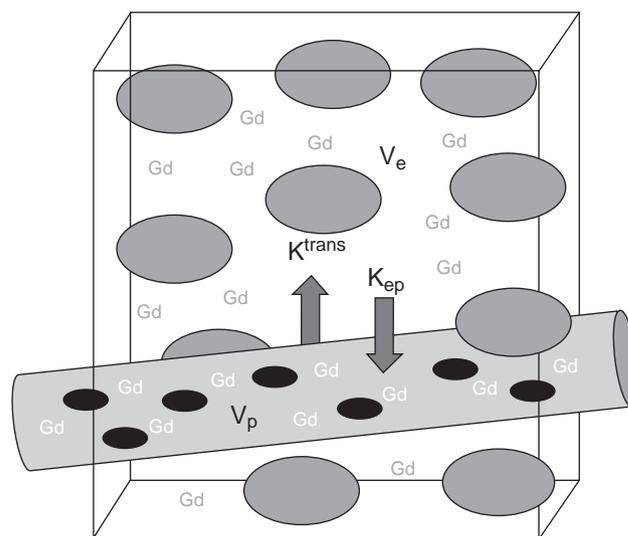
Los parámetros farmacocinéticos analizados fueron la permeabilidad vascular ( $K^{trans}$ ), la ratio de extracción ( $k_{ep}$ ), la fracción de volumen del espacio extravascular extracelular ( $v_e$ ) y la fracción de volumen del espacio vascular ( $v_p$ , sólo para el modelo bicompartimental). En la figura 1 se muestra una representación esquemática del modelo farmacocinético y el significado de cada parámetro estudiado.

La concentración del contraste a lo largo del tiempo para el ovario, en función de la concentración en la arteria y de los parámetros farmacocinéticos, se puede expresar de las siguientes formas<sup>7</sup>:

$$C_O(t) = \int_0^t K^{trans} C_a(u) e^{-k_{ep}(u-t)} du \quad (1a)$$

$$C_O(t) = v_p C_a(t) + \int_0^t K^{trans} C_a(u) e^{-k_{ep}(u-t)} du \quad (1b)$$

donde la primera ecuación corresponde al modelo mono-compartimental y la segunda al bicompartimental (donde se incluye la contribución vascular). La resolución de estas ecuaciones mediante ajustes numéricos por mínimos cuadrados permite obtener los parámetros  $K^{trans}$ ,  $k_{ep}$  y  $v_p$ ,



**Figura 1** Representación esquemática del modelo farmacocinético donde se muestran gráficamente los parámetros farmacocinéticos estudiados: permeabilidad ( $K^{trans}$ ), que representa el paso de contraste desde el vaso al tejido; ratio de extracción ( $k_{ep}$ ), que representa la salida del contraste desde el intersticio al vaso; fracción de volumen de espacio extravascular extracelular ( $v_e$ ), que indica el volumen intersticial efectivo, es decir, la proporción de intersticio frente a densidad celular en el tejido, y la fracción de volumen de espacio vascular ( $v_p$ ), que modela el volumen total ocupado por los vasos sanguíneos. Cabe notar que el contraste (Gd) no penetra en las células del tejido ni en los eritrocitos del vaso.

obteniéndose  $v_e$  como  $K^{trans}/k_{ep}$ . Los valores de las concentraciones se dividieron por  $(1-Hct)$ , donde Hct es el valor del hematocrito para cada paciente.

Dado que los modelos farmacocinéticos funcionan con valores de concentración y los valores medidos en las imágenes de RM están expresados en intensidad de señal, es necesario convertir las curvas de intensidad a curvas de concentración para su aplicación. Aunque hay varios métodos para realizar este paso<sup>9,10,15</sup>, en este trabajo se optó por una conversión polinomial similar a la presentada por Materne et al<sup>10</sup>, con un polinomio de ajuste obtenido a partir de un fantoma de tubos con contraste a distintas concentraciones. Este ajuste permite obtener el tiempo de relajación a partir de la intensidad de la siguiente forma:

$$\frac{1}{T1(t)} = 5.839 \cdot 10^{-8} s(t)^3 - 5.670 \cdot 10^{-5} \cdot s(t)^2 + 1.793 \cdot x(t) - 1.254 \quad (2)$$

donde  $s(t)$  es la intensidad de señal en función del tiempo. El paso a concentración se realizó a partir de la siguiente ecuación, que relaciona la variación de los tiempos de relajación con la concentración de contraste en el medio:

$$C(Gd, t) = \frac{1/T1(t) - 1/T1(0)}{r_1} \quad (3)$$

donde  $T1(0)$  es el tiempo de relajación antes de la inyección del contraste y  $r_1$  es la relajatividad longitudinal del contraste empleado ( $4,7 s^{-1} mM^{-1}$  a  $37^\circ C$ ).

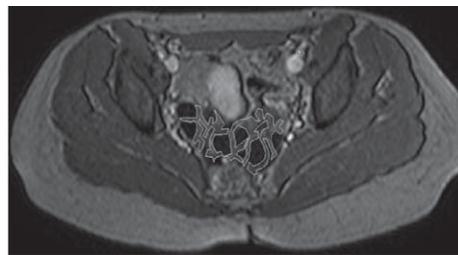
El ajuste de las curvas a partir de las ecuaciones 1a y 1b se realizó a nivel de píxel, obteniendo un valor para cada parámetro por cada píxel del tejido. Este análisis regional, aunque es mucho más costoso en tiempo de computación al tener que resolver una gran cantidad de ajustes, obtiene información individualizada para cada píxel. Con ello se calcularon con posterioridad mapas paramétricos coloreados sobre imágenes anatómicas y se diferenciaron píxeles captadores de avasculares.

La aplicación informática para el análisis farmacocinético se desarrolló en entorno MATLAB R2006b (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA).

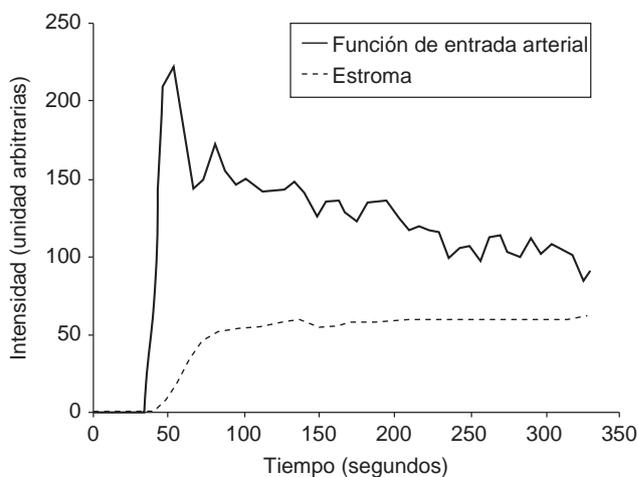
## Análisis de las imágenes

La selección de la curva de entrada arterial se realizó mediante el trazado manual de una región de interés (ROI) sobre la arteria ilíaca mejor definida (bien común, bien interna) (fig. 2). Se estableció como criterio cualitativo de aceptación que la curva tuviera la forma habitual de señal-tiempo arterial (zona basal, pico pronunciado, lavado y recirculación). La ROI para los ovarios excluyó mediante umbralización el componente líquido avascular, seleccionando para el análisis únicamente la estroma. En todos los estudios se analizaron píxel a píxel todos los cortes donde los ovarios eran visibles. Se convirtieron las curvas de intensidad obtenidas a valores de concentración y se aplicaron los 2 modelos farmacocinéticos para calcular sus parámetros característicos. Finalmente, se obtuvieron los mapas paramétricos para cada corte (fig. 3) y se calcularon los valores

a



b



**Figura 2** a) Corte axial de la pelvis con las regiones de interés necesarias para obtener las curvas de intensidad características del modelo farmacocinético: función de entrada arterial y estroma ovárica. b) Curvas típicas de captación.

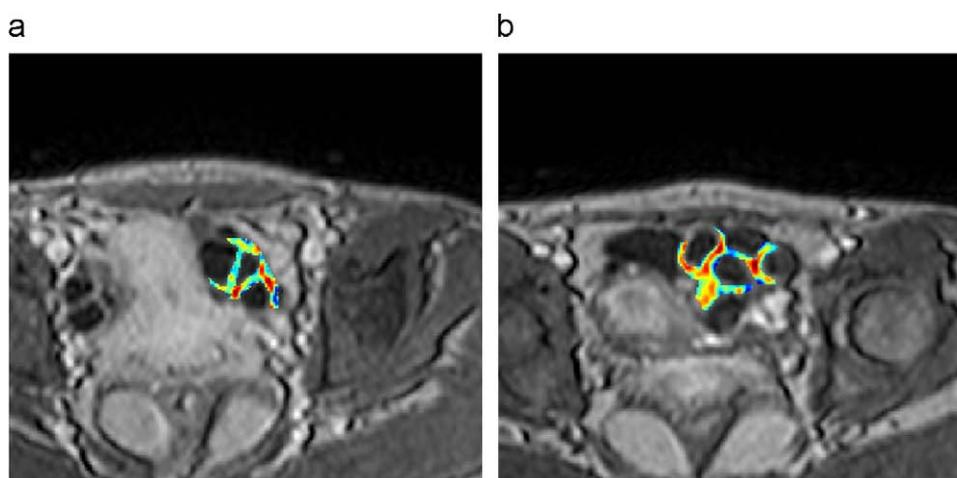
medios de los parámetros farmacocinéticos de la estroma ovárica para cada paciente y estudio.

## Análisis estadístico

Se aseguró que los datos cuantitativos tuvieran una distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El análisis de las diferencias entre grupos (placebo frente a tratamiento) para los 2 estudios de RM y para cada modelo farmacocinético se realizó con una prueba t para muestras independientes. Se analizaron las diferencias entre los grupos tratamiento y placebo para los valores individuales y las diferencias entre los estudios, expresadas como porcentajes de variación (valor del segundo estudio menos valor del primer estudio normalizado al valor del primer estudio y expresado en tanto por cien). Se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Todos los resultados de las variables cuantitativas, incluyendo los parámetros farmacocinéticos, se expresan como la media  $\pm$  desviación típica.

Para el análisis de reproducibilidad de las mediciones se empleó el coeficiente de correlación intraclase (CCI), repitiendo el análisis farmacocinético para los 2 modelos en 10 estudios de RM, seleccionados de manera aleatoria entre la primera y la segunda RM y entre pacientes tratadas y sin tratamiento. Se consideró como reproducibilidad excelente un valor de  $CCI \geq 0,75$ <sup>22</sup>.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).



**Figura 3** Mapas paramétricos coloreados de permeabilidad ( $K^{trans}$ ) para el primer (a) y el segundo (b) estudio de resonancia magnética en una paciente sin tratamiento. Los mapas paramétricos permiten apreciar de manera visual y rápida las regiones con mayor permeabilidad capilar (rojo). Se puede observar el incremento de permeabilidad, representado por un aumento del número de puntos rojos en (b).

**Tabla 1** Resultados de los parámetros farmacocinéticos para el grupo placebo

Parámetro	RM	Modelo 1 compartimiento			Modelo 2 compartimientos		
		Media	DE	p	Media	DE	p
$K^{trans}$ (ml/min/100 ml)	1	25,1	10,1	0,012	20,2	9,6	<0,001
	2	37,9	9,1		42,4	9,7	
$k_{ep}$ (ml/min/100 ml)	1	101,2	34,9	0,345	95,4	55,0	0,937
	2	114,4	21,1		97,0	14,6	
$v_e$ (%)	1	31,3	8,6	0,136	38,6	10,6	0,064
	2	36,2	3,2		46,6	5,8	
$v_p$ (%)	1	–			30,3	12,0	0,093
	2				22,5	5,2	

DE: desviación estándar;  $k_{ep}$ : ratio de extracción;  $K^{trans}$ : permeabilidad vascular; RM: resonancia magnética;  $v_e$ : fracción de volumen del espacio extravascular extracelular;  $v_p$ : fracción de volumen del espacio vascular.

## Resultados

Los 2 grupos de pacientes fueron similares en edad, sin diferencias estadísticas ( $29 \pm 3$  para el grupo tratado;  $31 \pm 7$  para el grupo placebo;  $p = 0,2$ ).

Con ambos modelos farmacocinéticos se observó en el grupo de mujeres no tratadas un aumento significativo en la permeabilidad vascular ( $K^{trans}$ ) en el segundo estudio (tabla 1). Las diferencias fueron mayores y más significativas con el modelo bicompartimental. El resto de los parámetros farmacocinéticos no presentaron diferencias estadísticamente significativas, aunque se observó una tendencia hacia la significación en  $v_e$  sólo con el modelo bicompartimental (tabla 1).

En las pacientes tratadas con cabergolina no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros farmacocinéticos, aunque se observó una tendencia hacia valores mayores de  $K^{trans}$  y  $k_{ep}$  discretamente superiores con el modelo bicompartimental (tabla 2).

En el análisis de diferencias por porcentajes se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre tratamien-

to y placebo para  $K^{trans}$  en el modelo bicompartimental: incrementos del 168,6% para el grupo placebo y del 54,6% para el grupo con tratamiento ( $p = 0,04$ ).

Para el análisis de reproducibilidad se calculó el CCI para cada parámetro estudiado entre las 2 medidas realizadas para los 10 casos seleccionados aleatoriamente, obteniéndose para  $K^{trans}$ ,  $k_{ep}$ ,  $v_e$  y  $v_p$  unos valores de 0,96, 0,96 y 0,98, respectivamente, para el modelo monocompartimental ( $v_p$  no se tiene en cuenta) y 0,97, 0,97, 0,98 y 0,89, respectivamente, para el modelo bicompartimental.

## Discusión

En este estudio se ha demostrado la utilidad de la RM para evaluar y cuantificar, mediante biomarcadores farmacocinéticos, las propiedades tisulares asociadas a la angiogénesis. Generalmente, este tipo de estudios se ha centrado en el análisis de tumores, sobre todo en mama e hígado, siendo los ovarios y, en concreto, el SHO, una situación apenas estudiada. La cuantificación de la angiogénesis permite

**Tabla 2** Resultados de los parámetros farmacocinéticos para el grupo con tratamiento

Parámetro	RM	Modelo 1 compartimiento			Modelo 2 compartimientos		
		Media	DE	P	Media	DE	p
$K^{trans}$ (ml/min/100 ml)	1	20,4	6,1	0,070	20,3	6,7	0,078
	2	28,1	9,1		28,6	10,4	
$k_{ep}$ (ml/min/100 ml)	1	80,7	10,5	0,115	68,7	12,8	0,050
	2	105,2	40,0		88,9	23,4	
$v_e$ (%)	1	29,2	5,2	0,403	37,3	6,2	0,476
	2	33,1	11,8		41,0	13,1	
$v_p$ (%)	1	–			30,3	12,0	0,419
	2				22,5	5,2	

DE: desviación estándar;  $k_{ep}$ : ratio de extracción;  $K^{trans}$ : permeabilidad vascular; RM: resonancia magnética;  $v_e$ : fracción de volumen del espacio extravascular extracelular;  $v_p$ : fracción de volumen del espacio vascular.

establecer de manera indirecta el efecto de los tratamientos antiangiogénicos, ya que en estudios longitudinales se puede medir la disminución de la permeabilidad vascular del tejido, así como otras propiedades del tejido relacionadas con el proceso de neovascularización (ratios de extracción, volumen intersticial y volumen sanguíneo).

Las diferencias en los valores de los parámetros farmacocinéticos entre las pacientes tratadas con cabergolina y las no tratadas demuestran el efecto del agonista dopaminérgico como represor del SHO. A pesar de que en ambos grupos se produjo un aumento en los parámetros de permeabilidad capilar, éste fue significativamente menor en el grupo de las pacientes tratadas frente a las que tomaron el placebo. Estos resultados están en concordancia con estudios previos<sup>5</sup>. Si se analiza la influencia que el modelo farmacocinético seleccionado tiene en la demostración de las diferencias entre el grupo tratado y el placebo, éstas son más significativas cuando se considera la contribución vascular (modelo de 2 compartimientos).

Los resultados obtenidos han permitido establecer de manera objetiva las diferencias entre los modelos farmacocinéticos mono y bicompartimentales en la caracterización del proceso de la angiogénesis del SHO y la influencia que el tratamiento con agonistas dopaminérgicos tiene en estas variables. Comparando los parámetros farmacocinéticos de permeabilidad capilar, ratio de extracción, volumen extracelular extravascular y volumen sanguíneo para ambos modelos, se ha podido validar la existencia de diferencias significativas con medidas muy reproducibles entre el grupo de pacientes tratadas con cabergolina y las que recibieron placebo. Estos datos validan el uso de los parámetros farmacocinéticos, especialmente la permeabilidad capilar, como biomarcadores de imagen del efecto directo de los tratamientos antiangiogénicos. La comparación de los modelos farmacocinéticos de 1 y 2 compartimientos permite concluir que los efectos de este tratamiento sobre la estroma ovárica se modelan de manera más significativa con el bicompartimental, es decir, considerando la contribución vascular del contraste en cada vóxel analizado.

Hasta la fecha los estudios de farmacocinética se han centrado, sobre todo, en el análisis de los tumores malignos de la mama, hígado y riñones, siendo los ovarios

una región muy poco estudiada. En el momento actual, los modelos farmacocinéticos se encuentran en vías de investigación y validación clínica. En diferentes estudios, se ha demostrado<sup>16-18</sup> que, a pesar de ser un método de análisis teóricamente reproducible e independiente del paciente y del equipamiento utilizado en la adquisición, presenta también una alta variabilidad. Estas variaciones en los resultados están relacionadas principalmente con 3 factores metodológicos: la calidad de las imágenes obtenidas (p. ej., algunas secuencias pueden requerir de corrección antes del análisis de las imágenes; puede no haberse adecuado el volumen del contraste o los parámetros de potenciación a una relación lineal entre señal y concentración), la selección de la función arterial de entrada (que debe individualizarse para cada paciente) y la estrategia de conversión de las curvas de valores de intensidad a valores de concentración.

En este estudio, la calidad de la adquisición se mejoró mediante la utilización de filtros temporales y espaciales, en concreto con la utilización de medias móviles, que suavizan las curvas obtenidas de intensidad y reducen el efecto del ruido de las imágenes.

Para la selección de la función de entrada se siguió un criterio cualitativo basado en las características de la señal vascular (pendiente inicial, pico, estabilización) para cada caso estudiado, validando el evaluador la identificación en cada caso. Otros estudios utilizan funciones de entrada arteriales referencia<sup>23</sup> o funciones obtenidas a partir de la media de una población de individuos<sup>24</sup>. Estas elecciones se dan especialmente en los casos en los que la resolución temporal de las curvas no está optimizada para cuantificar correctamente el primer paso del contraste.

La conversión de valores de intensidad a valores de concentración, necesaria para la aplicación del modelo farmacocinético, se basa en el cálculo de la variación del tiempo de relajación T1 del tejido. Hay diferentes estrategias para obtener estos mapas de T1: secuencias inversión-recuperación<sup>25</sup>, utilización de diferentes ángulos de excitación<sup>13</sup>, conversiones polinomiales<sup>10</sup> y conversiones lineales<sup>15</sup>. En este estudio se utilizó una conversión polinomial por su sencillez y rapidez de implementación. Se consideraron también las técnicas con diferentes ángulos de excitación, pero las pruebas iniciales demostraron que estas técnicas presentan problemas de heterogeneidad en

los mapas de T1 de la pelvis, producidos por los efectos del campo magnético  $B_1$ <sup>26</sup>.

En resumen, este trabajo confirma estudios previos<sup>5</sup> y asienta que la permeabilidad vascular, especialmente la calculada mediante modelos farmacocinéticos bicompartimentales, es un parámetro muy útil para cuantificar el grado de angiogénesis de los ovarios, convirtiéndose, por tanto, en biomarcador indirecto del efecto del tratamiento en las pacientes con SHO.

## Financiación

Parte de este trabajo ha sido financiado mediante una beca SERAM Industria 2006 (03-LMB-INVESTIGACIÓN-SERAM-2006).

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Delvingne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update*. 2002;8:559–77.
2. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohí J, Simón C. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin (IL)-1b, IL-6 and vascular endothelial growth factor (VEGF). *Fertil Steril*. 1999;7:482–9.
3. Gómez R, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Vascular endothelial growth factor receptor-2 activation induces vascular permeability in hyperstimulated rats, and this effect is prevented by receptor blockade. *Endocrinology*. 2002;143:4339–48.
4. Basu S, Nagy J, Pal S, Vasile E, Eckelhoefer I, Bliss S, et al. The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Nat Med*. 2001;7:569–74.
5. Álvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Maestre E, Sanz R, Gómez R, Fernández-Sánchez M, et al. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2931–7.
6. Gómez R, González-Izquierdo M, Zimmermann RC, Novella-Maestre E, Alonso-Muriel I, Sánchez-Criado J, et al. Low dose dopamine agonist administration blocks VEGF mediated vascular permeability without altering VEGFR-2 dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulation model. *Endocrinology*. 2006;147:5400–11.
7. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10:223–32.
8. Tofts PS, Berkowitz B, Schnall MD. Quantitative analysis of dynamic Gd-DTPA enhancement in breast tumors using a permeability model. *Magn Reson Med*. 1995;33:564–8.
9. D'Arcy JA, Collins DJ, Padhani AR, Walker-Samuel S, Suckling J, Leach MO. Magnetic resonance imaging workbench: analysis and visualization of dynamic contrast-enhanced MR imaging data. *Radiographics*. 2006;26:621–32.
10. Materne R, Smith AM, Peeters F, Dehoux JP, Keyeux A, Horsmans Y, et al. Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI. *Magn Reson Med*. 2002;47:135–42.
11. van Beers B, Leconte I, Materne R, Smith AM, Jamart J, Horsmans Y. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176:667–73.
12. Michoux N, Vallée JP, Pechère-Bertschi A, Montet X, Buehler L, van Beers BE. Analysis of contrast-enhanced MR images to assess renal function. *Magn Reson Mater Phys*. 2006;19:167–79.
13. Armitage P, Behrenbruch C, Brady M, Moore M. Extracting and visualizing physiological parameters using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Med Image Anal*. 2005;9:315–29.
14. Li KL, Zhu XP, Waterton J, Jackson A. Improved 3D quantitative mapping of blood volume and endothelial permeability in brain tumors. *J Magn Reson Imaging*. 2000;12:347–57.
15. Workie DW, Dardzinski BJ. Quantifying dynamic contrast-enhanced MRI of the knee in children with juvenile rheumatoid arthritis using an arterial input function (AIF) extracted from popliteal artery enhancement and the effect of the choice of the AIF on the kinetic parameters. *Magn Reson Med*. 2005;54:560–8.
16. Jackson A, Jayson GC, Li KL, Zhu XP, Checkley DR, Tessier JJ, et al. Reproducibility of quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in newly presenting glioma. *Br J Radiol*. 2003;76:153–62.
17. Buckley DL. Uncertainty in the analysis of tracer kinetics using dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI. *Magn Reson Med*. 2002;47:601–6.
18. Padhani AR, Hayes C, Landau S, Leach MO. Reproducibility of quantitative dynamic MRI of normal human tissues. *NMR Biomed*. 2002;15:143–53.
19. Roberts C, Issa B, Stone A, Jackson A, Waterton JC, Parker GJ. Comparative study into the robustness of compartmental modeling and model-free analysis in DCE-MRI studies. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23:554–63.
20. Haroon HA, Buckley DL, Patankar TA, Dow GR, Rutherford SA, Balériaux D, et al. A comparison of Ktrans measurements obtained with conventional and first pass pharmacokinetic models in human gliomas. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19:527–36.
21. Sanz R, Martí-Bonmatí L, Rodrigo JL, Moratal D. MR pharmacokinetic modeling of the patellar cartilage differentiates normal from pathological conditions. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27:171–7.
22. Prieto L, Lamarca R, Casado A. La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas; el coeficiente de correlación intraclase. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:142–5.
23. Weinmann H, Laniado M, Mutzel W. Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phy Med NMR*. 1984;16:167–72.
24. Parker GJ, Roberts C, Macdonald A, Buonaccorsi GA, Cheung S, Buckley DL, et al. Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med*. 2006;56:993–1000.
25. Ordidge RJ, Gibbs P, Chapman B, Stehling MK, Mansfield P. High-speed multislice T1 mapping using inversion-recovery echo-planar imaging. *Magn Reson Med*. 1990;16:238–45.
26. Zelaya FO, Roffmann WU, Crozier S, Teed S, Gross D, Doddrell DM. Direct visualization of B1 inhomogeneity by flip angle dependency. *Magn Reson Imaging*. 1997;15:497–504.