

Utilización de plasma rico en plaquetas en endometrio fino refractario

Use of platelets rich plasma in fine refractory endometrium

Baum Eugenia, Azas Yanina, Castro Félix, Pasqualini R. Agustín, Pasqualini R. Sergio y Vanessa Vielma Vinci

HALITUS INSTITUTO MEDICO; CABA, BS.AS ARGENTINA

RESUMEN

Pregunta de estudio: En pacientes con endometrio fino, refractario a tratamientos hormonales habituales, ¿el uso de Plasma Rico en Plaquetas autólogo, instilado en la cavidad uterina, podría contribuir como factor sinérgico en el desarrollo endometrial?

Respuesta resumida: La utilización de Plasma Rico en Plaquetas endometrial en este grupo de pacientes, demostró un efecto favorable en cuanto al aumento del grosor endometrial y su morfología.

Lo que ya se sabe: El endometrio fino refractario a los tratamientos hormonales habituales, es un desafío en el tratamiento médico. La evidencia científica, muestra un potencial beneficio del Plasma Rico en Plaquetas autólogo, sobre el endometrio, con efecto en relación al aumento del espesor endometrial y/o cambios que favorecerían la correcta implantación embrionaria.

Diseño: Estudio piloto observacional retrospectivo, grupo único de 22 pacientes con endometrio fino refractario a tratamientos hormonales habituales, con evaluación de muestras pareadas desde diciembre 2018 a julio 2020.

ABSTRACT

Study question: *In patients with thin endometrium, refractory to usual hormonal treatments, could the use of autologous Platelet Rich Plasma, instilled in the uterine cavity, contribute as a synergistic factor in endometrial development?*

Summary response: *The use of endometrial Platelet Rich Plasma in this group of patients demonstrated a favorable effect in terms of increasing endometrial thickness and morphology.*

What is already known: *The thin endometrium, refractory to the usual hormonal treatments, is a challenge in medical treatment; Scientific evidence demonstrates a potential benefit of autologous Platelet Rich Plasma on the endometrium, with an effect in relation to the increase in endometrial thickness and / or changes that would favor correct embryo implantation.*

Design: *Retrospective observational pilot study, single group of 22 patients with thin endometrium refractory to usual hormonal treatments, with evaluation of paired samples from December 2018 to July 2020.*

Materiales y Métodos: Se analizaron 22 pacientes a las que se les indicó tratamiento con Plasma Rico en Plaquetas endometrial por antecedente de endometrio fino refractario en ciclos sustituidos hormonales habituales, mediante análisis de variables, cuantitativas y cualitativas dicotómicas y nominales.

Resultados: El grosor endometrial promedio previa instilación fue de 5.9 mm (4.4 – 6.8 mm) y post instilaciones de 7.2 mm (6.3-8.7 mm) trilaminar. La tasa de implantación fue del 63,63% (14 pacientes) y la tasa de embarazo clínico 50% (11 pacientes)

Limitaciones: carácter retrospectivo y uso de otras terapias concomitantes, indicadas previamente por causas subyacentes de estudios moleculares endometriales.

Implicancia de los hallazgos: Si bien son pocos los casos presentados, esta técnica se presenta como prometedora en este grupo de pacientes con endometrio fino, refractarias a los tratamientos habituales, siendo necesario aumentar el número de casos y aleatorizar grupos de pacientes para evaluar si se mantiene la tendencia.

Palabras clave: plasma rico en plaquetas, endometrio, instilación

Materials and Methods: 22 patients were indicated for treatment with Rich Plasma in endometrial platelets due to a history of refractory thin endometrium in normal hormonal substituted cycles. Analysis of dichotomous and nominal quantitative and qualitative variables was use.

Results: The mean endometrial thickness prior to instillation was 5.9 mm (4.4 - 6.8 mm) and post-instillation was 7.2 mm (6.3-8.7 mm) trilaminar. The implantation rate was 63.63% (14 patients) and the clinical pregnancy rate 50% (11 patients).

Limitations: retrospective evaluations and use of other concomitant therapies, previously indicated by underlying causes of endometrial molecular studies.

Implication of the findings: Although there are few cases presented, this technique is seen as promising in this group of patients with thin endometrium, refractory to the usual treatments, being necessary to increase the casuistry and randomize groups of patients to evaluate if the trend is maintained.

Keywords: Platelet-Rich Plasma, Endometrium, Instillation

INTRODUCCIÓN

El embarazo depende de una adecuada sincronización para determinar la implantación. Los factores limitantes comprenden el equilibrio apropiado entre la obtención de un embrión viable y un endometrio receptivo, sin embargo, en el mejor de los pronósticos, es conocida la baja eficiencia de la implantación en la especie humana, la cual se encuentra entre un 50% y 65%.

El endometrio receptivo es fundamental para la implantación y llevar adelante el embarazo. La tasa de embarazo aumenta con espesores endometriales crecientes.

No hay consenso sobre el límite inferior del grosor endometrial que determine la posibilidad de ser receptivo y mejore las tasas de implantación embrionaria. Sin embargo, la mayoría de las publicaciones hacen referencia a endometrios superiores a 7 mm ^(1,2).

Sher y col. reportaron una incidencia 5% de endometrios finos, observados en ciclos naturales, en mujeres menores a 40 años. El porcentaje asciende al 25% en aquellas entre 41 y 45 años ⁽³⁾.

Por lo tanto, mientras que el espesor endometrial mínimo adecuado al final de la fase folicular, asociado con la tasa de implantación puede variar según estudios entre 5 mm y 8 mm, se considera satisfactorio aquel espesor endometrial de al menos 7 mm ⁽⁴⁾.

El desarrollo endometrial dependerá de diversos factores. La angiogénesis tiene un rol importante en los diversos procesos reproductivos incluyendo el desarrollo de un folículo dominante, formación de cuerpo lúteo y el crecimiento endometrial.

El factor de crecimiento vascular derivado del endotelio (VEGF) es la citoquina que se expresa en el endometrio y regula la vascularización. El flujo vascular uterino es un factor importante regulador del

crecimiento endometrial y está estrechamente asociado a la angiogénesis. Por lo tanto el desarrollo endometrial dependerá en parte de la neovascularización y en parte del flujo uterino.

El grosor del endometrio menor a 7 mm definiría un endometrio refractario con tasas de éxito comprometidas ⁽⁵⁾.

Aunque la prevalencia de endometrio fino refractario a los tratamientos habituales es baja (2,4% según Kasius et al., 2014), todavía representa un desafío a nivel mundial ⁽⁶⁾.

Entre los factores etiológicos de esta entidad, la información es limitada en la bibliografía, pero se postulan como causales de desarrollo endometrial subóptimo las siguientes: infecciones, alteraciones anatómicas como leiomiomas, pólipos y sinequias, malformaciones mullerianas, antecedentes quirúrgicos uterinos, hipoenestrogenismo, alteración en la vascularización endometrial y anticuerpos endometriales, como así también, el uso de determinados fármacos como citrato de clomifeno y anticonceptivos orales. A pesar de ello, en la mayoría de los casos, el agente causal permanece desconocido ⁽⁷⁻¹⁰⁾.

El diagnóstico de endometrio fino se realiza por métodos complementarios de imagen.

La evaluación endometrial se obtiene a partir de la ecografía transvaginal, la cual se realiza a través de la medición de la sección longitudinal del útero, en el tercio distal con mayor grosor endometrial, desde el límite ecogénico del eco endometrial al límite contralateral, pudiendo valorar también el patrón y el flujo sanguíneo endometrial, sub-endometrial y uterino, así como la evaluación tridimensional del volumen endometrial.

La Histeroscopia (HSC) sigue siendo el *gold standard* en la evaluación de cavidad

uterina ya que brinda resultados diagnósticos por visualización directa y resolución de patología conocida u oculta, siendo la herramienta óptima para evaluar el endometrio. Asimismo la Histerosonografía, a pesar del sesgo de ser operador dependiente, representa actualmente un método sensible de diagnóstico en patología de cavidad endometrial.

En relación a la estimulación endometrial, en la actualidad, la evidencia no respalda ninguna estrategia en el manejo del endometrio fino que no responde a estímulo hormonal habitual estrogénico; han sido ampliamente evaluadas estrategias como suplementación de estrógenos a altas dosis y de larga duración, estrógenos por vía vaginal, hCG sistémica, filgrastim intrauterino, análogos de GnRH, aspirinas, vitaminas, suplementos como L-arginina, pentoxifilina, sildenafil, células madre y trasplante uterino^(11,12).

Existe en la literatura, evidencia científica que demuestra un potencial beneficio del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) autólogo sobre el endometrio, al ser instilado localmente en la cavidad del útero⁽¹³⁻¹⁵⁾. Su efecto sobre el mismo puede traducirse en un aumento en el espesor y/o en cambios que favorezcan la correcta implantación embrionaria. El presente estudio piloto de carácter retrospectivo, busca evaluar los potenciales beneficios del Plasma Rico en Plaquetas endometrial, como tratamiento médico en endometrios finos que no presentan respuesta a los ciclos sustituidos hormonales habituales, pudiendo registrar resultados en el uso de esta técnica, como factor sinérgico en el desarrollo endometrial esperable.

Se ha demostrado en la literatura el beneficio del PRP en la reparación y regeneración de tejidos, en oftalmología, odontología y en traumatismos musculares y

óseos, cuando se lo inyecta intraarticular en casos de artrosis, en el crecimiento celular cuando se le agrega a los medios de cultivo, demostrando que los factores de crecimiento favorecen la regeneración tisular⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

El PRP es un concentrado de plasma, con un nivel 3 a 5 veces superior de plaquetas, que el habitual en sangre. Se prepara a partir de sangre completa fresca que contiene varios factores de crecimiento y citocinas, incluido el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VGEF), el factor de crecimiento transformante (TGF), el factor de crecimiento similar a la insulina. I, II (IGF-I, II), factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF) e interleucina 8 (IL-8) que al ser liberados, ejecutan múltiples funciones relacionadas con reparación local de tejidos, homeostasis y neovascularización, entre otras. Al activar las plaquetas con Cloruro Cálcico, Heparina y Ozono, liberan estos Factores de Crecimiento en el tejido donde se aplica⁽¹³⁾.

Chang et al. (2015) investigaron si la infusión de P.R.P podría beneficiar a mujeres infértiles con grosor endometrial inferior a 7 mm. A cinco pacientes con ciclos cancelados de transferencia embrionaria por respuesta endometrial deficiente (<7mm) se les sometió a infusión de PRP después de 10 días de tratamiento hormonal sustituido con 12 mg de valerato de estradiol; a las 72hs se realizaba un control ecográfico y si el endometrio persistía <7mm de grosor, se realizaba una 2ª infusión intrauterina de PRP. Las cinco pacientes lograron un grosor endometrial > 7 mm, y todos estaban embarazadas después de la transferencia de embriones, con cuatro embarazos en curso y un aborto espontáneo temprano secundario a aneuploidía embrionaria⁽¹³⁾.

El PRP al ser autólogo evita la posibilidad de reacciones inmunológicas provocadas por su aplicación; si bien no podrían descartarse en forma absoluta los efectos adversos de su uso, experiencias previas demuestran tratarse de un método seguro y sólo en muy raras ocasiones, se podría asociar a infecciones en la zona de aplicación y los riesgos relacionados con la venopunción, pudiendo existir efectos aún no descritos de la aplicación del PRP.

OBJETIVO

El objetivo principal consistió en desarrollar un estudio piloto para la evaluación del uso de Plasma Rico en Plaquetas, como factor sinérgico en el desarrollo endometrial, en un grupo de pacientes de Halitus Instituto Médico, con endometrios finos que no habían respondido a ciclos sustituidos hormonales habituales.

Los objetivos secundarios fueron la evaluación de la tasa de implantación (definida

por BhCG positiva) y la tasa de embarazo clínico (definido como gestaciones en las que se ha confirmado la presencia de latido cardíaco y saco gestacional intrauterino, mediante la ecografía de la semana 6-7 de embarazo) en pacientes en tratamiento con el Plasma Rico en Plaquetas, luego de la transferencia de embriones criopreservados o tratamientos de ovodonación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio piloto observacional retrospectivo, grupo único de pacientes con endometrio fino refractario a tratamientos hormonales habituales, con evaluación de muestras pareadas, mediante revisión sistemática y análisis de variables, cuantitativas y cualitativas, dicotómicas y nominales, en base de datos Excel diseñada para la investigación (*Tabla 1*).

El período de estudio comprendido fue desde diciembre 2018 a julio 2020 e incluyó a 22 pacientes menores de 50 años,

Tabla 1. Análisis de Variables

VARIABLE	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA VALORES DE VARIABLE
HISTEROSCOPIA NORMAL	CUALITATIVA DICOTOMICA	0 NO 1 SI
CICLOS PREVIOS SUSTITUIDOS CANCELADOS	CUALITATIVA NOMINAL	0 Ninguno 1 Uno 2 Más de uno
CRECIMIENTO ENDOMETRIAL II VISITA	CUALITATIVA DICOTOMICA	0 NO 1 SI
CRECIMIENTO MEDIDO EN MM POSTERIOR A 1º INSTILACION	MEDIDA	ENDOMETRIO EN MM
CRECIMIENTO ENDOMETRIAL III VISITA	CUALITATIVA DICOTOMICA	0 NO 1 SI
CRECIMIENTO MEDIDO EN MM POSTERIOR A 2º INSTILACION	MEDIDA	ENDOMETRIO EN MM
IMPLANTACION	CUALITATIVA DICOTOMICA	0 NO 1 SI
EMBARAZO CLINICO	CUALITATIVA DICOTOMICA	0 NO 1 SI

a las que se les indicó tratamiento con PRP endometrial por antecedente de endometrio fino refractario, en dos ciclos sustituidos hormonales habituales, con absorción farmacológica adecuada, evaluada mediante análisis complementario de estradiol sérico >150 pg/ml y con evaluación de cavidad uterina que descartara alteración anatómica o patología oculta, en plan de transferencia embrionaria, en estadio de blastocisto, tanto con gametos propios como donados.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN PARA INDICACIÓN DE TRATAMIENTO CON PRP ENDOMETRIAL

Criterios de inclusión

- EDAD < 50 años
- Dos ciclos sustituidos hormonalmente en forma habitual con persistencia de endometrio fino y con adecuada absorción de estrógenos evaluada por estradiol serológico.
- Evaluación y confirmación de la normalidad de la cavidad uterina, ya sea por medio de HSC, histerosonografía o histerosalpingografía, en los últimos tres meses.

Criterios de exclusión

- Adenomiosis severa
- Pacientes con malformación uterina presente y/o corregida
- Personas con antecedentes de Hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV I/II
- Infección bacteriana activa.
- Trombocitopenia (recuento plaquetario menor a $150.000/mm^3$)
- Hipercolesterolemia (colesterol total mayor a 200 mg/dl)
- Hipertrigliceridemia (triglicéridos mayor a 150 mg/dl)

Procedimiento

Para indicación de ciclos sustituidos

hormonales y uso de PRP endometrial, la paciente fue evaluada ecográficamente próxima a privar, o día 1-2 del ciclo menstrual, momento en que se realizó una ecografía transvaginal, con el propósito de valorar el estado basal del ciclo menstrual (en pacientes que mantenían ciclos regulares o en aquellas que privaban con anticonceptivos orales, se evaluó que el endometrio fuera lineal y no presentara folículos ováricos residuales).

El ciclo sustituido hormonal para preparación endometrial habitualmente utilizado en nuestro centro médico, comprende el uso de valerato de estradiol en dosis de 8 mg/día vía oral, repartido en dos tomas diarias de 4 mg cada 12 hs, comenzando el segundo día del ciclo menstrual. La medicación se indica por un período de 11 a 13 días, en esa instancia, se cita a la paciente a consulta médica para la realización de una segunda ecografía transvaginal con evaluación de grosor y aspecto endometrial como así también la evaluación de inhibición del eje hipotálamo hipofisario. Constatándose ausencia de actividad folicular dominante; la paciente el mismo día de la ecografía realiza un análisis de sangre con dosaje de estradiol sérico para valorar absorción farmacológica del valerato de estradiol. Si en esta primera evaluación el grosor endometrial es adecuado (>7 mm trilaminar) y valores de estradiol sérico son aceptables (>150 pg/ml) se programa inicio de progesterona para transferencia embrionaria.

Si el endometrio es fino pero los valores de estradiol sérico son aceptables (>150 pg/m) se cita a la paciente en 7 días posteriores a la extracción sanguínea para nueva evaluación ecográfica endometrial y de laboratorio. Si en esa nueva cita el grosor endometrial supera los 7 mm se concluye que la paciente requiere mayor tiempo de

exposición a tratamiento hormonal sustituido para alcanzar el objetivo de tratamiento.

Si los valores de estradiol sérico NO son aceptables (es decir <150 pg/ml) se indica aumento de dosis en el tratamiento sustituido hormonalmente de la siguiente manera: valerato de estradiol en dosis de 8 mg/día vía oral, repartido en dos tomas diarias de 4 mg cada 12hs y se adicional 4 mg de valerato de estradiol vía vaginal. Se cita a la paciente 7 días posteriores a la extracción sanguínea para nueva evaluación ecográfica endometrial y de laboratorio; si en esa nueva cita el grosor endometrial supera los 7 mm y el rango de estradiol sérico es adecuado (es decir supera los 150 pg/ml) se concluirá que la paciente requiere mayor dosis de tratamiento hormonal sustituido para alcanzar el objetivo de tratamiento.

Si el grosor endometrial con las dos opciones terapéuticas descritas persistiera menor a 7 mm, se procede a cerrar el ciclo hormonal sustituido indicando durante 10 días: valerato de estradiol 2 mg cada 12 hs vía oral junto con acetato de norestisterona 10 mg vía oral por día para repetir el ciclo de estimulación endometrial al privar nuevamente. El segundo ciclo de estimulación dependerá de los resultados de estradiol sérico registrados en el primer ciclo de prueba ya que si los valores se encontraron dentro de un rango aceptable (estradiol sérico > 150 pg/ml) el ciclo sustituido se repite sin modificar dosis iniciales de valerato de estradiol ni tiempo de exposición hormonal para la cita para evaluación ecográfica endometrial, utilizando el ciclo sustituido hormonal habitual en nuestro centro. En caso de haber registrado valores subóptimos de estradiol sérico (<150 pg/ml) se considerará aumentar dosis de valerato de estradiol (8 mg/día vía oral, repartido en dos diarias de 4 mg cada 12hs y

se adicional 4 mg de valerato de estradiol vía vaginal o bien 2 *puff* de gel dérmico) desde el inicio del ciclo.

Ante persistencia de endometrio fino en un segundo ciclo de prueba sustituido, se indica evaluación y confirmación de la normalidad de la cavidad uterina, ya sea por medio de HSC, histerosonografía o histerosalpingografía, en los últimos tres meses; se presenta el caso al grupo de investigadores y se propone a la paciente el uso experimental de PRP endometrial con potencial beneficio en casos de endometrio fino refractario a tratamientos hormonales habituales (*Algoritmo 1*).

CICLO SUSTITUIDO CON PRP ENDOMETRIAL

A las 22 pacientes que recibieron PRP endometrial, evaluadas en este estudio, se les indicaron ciclos sustituidos hormonales habituales con valerato de estradiol en dosis de 8 mg/día, a partir del día 2 del ciclo, en 2 tomas diarias de 4 mg vía oral cada 12hs.

Preparación y aplicación del PRP

Una vez iniciado su ciclo menstrual se citaron a las pacientes para realización de ecografía transvaginal que confirmara estado basal del ciclo menstrual para inicio de ciclo sustituido.

Para la instilación de PRP endometrial, se indicó ayuno de sólidos y lácteos de 6hs, dieta baja en grasas el día anterior y evitar aspirina 7 días previos (para no interferir con el procesamiento de la muestra); las enfermeras realizaron una extracción sanguínea de 10 ml sangre periférica, por venopunción y dicha muestra se colocó en dos tubos con Citrato de Sodio para entrega y procesamiento en laboratorio de HALITUS Instituto Médico, por personal especializado. En una primera instancia se

centrifugaron a 1200 rpm durante 12 minutos las muestras obtenidas.

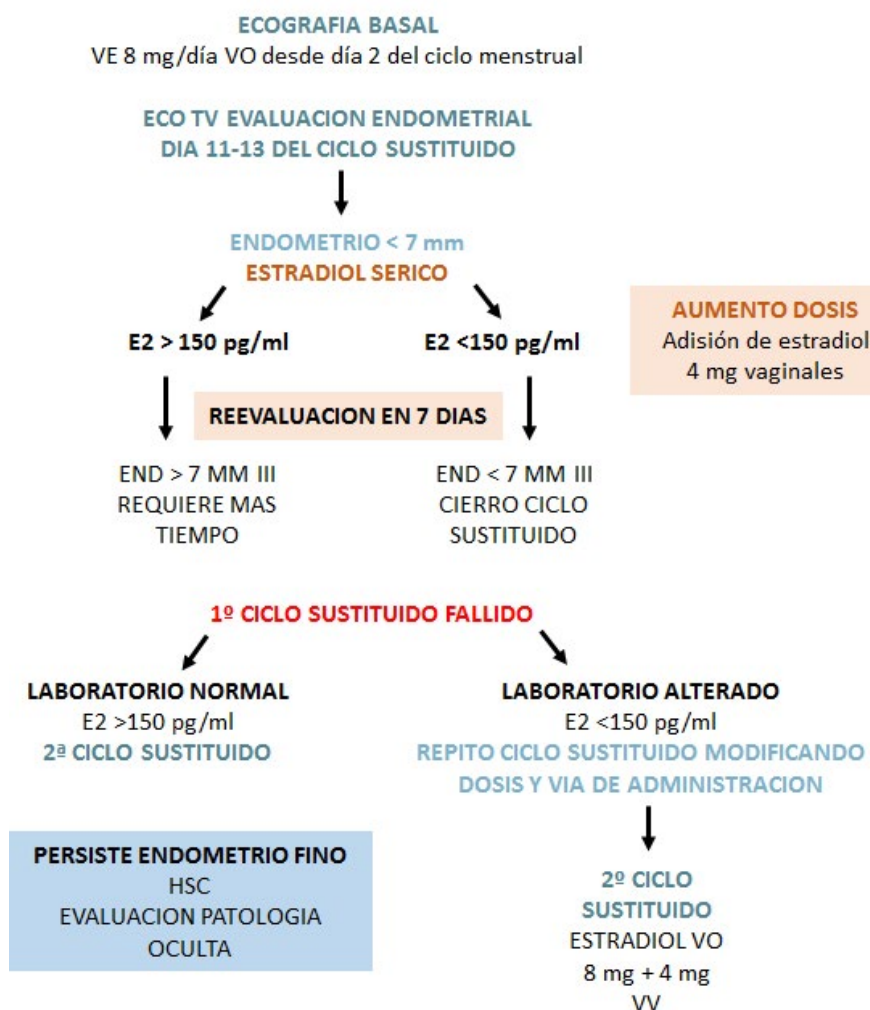
El sobrenadante (fracción de plasma) de ambos tubos se transfirió con una pipeta de plástico a un nuevo tubo cónico para centrífugas estéril, donde se centrifugó a 2500 rpm durante 10 minutos adicionales.

Las dos terceras partes superiores del sobrenadante se descartaron y se obtuvo en cada caso, 0.9 ml de la fracción inferior del sobrenadante.

El plasma rico en plaquetas fue activado con 0,1 ml de cloruro de calcio al 10%, justo antes de la instilación endometrial, evitando la gelificación de dicha solución dentro del catéter, a fin de no interferir con su aplicación.

La aplicación del PRP endometrial se realizó de forma ambulatoria, en consultorio; para ello se indicó a la paciente colocarse en posición ginecológica, se le realizó especuloscopia, asepsia cervico vaginal

Algoritmo 1. Ciclo Sustituido Hormonal Habitual.



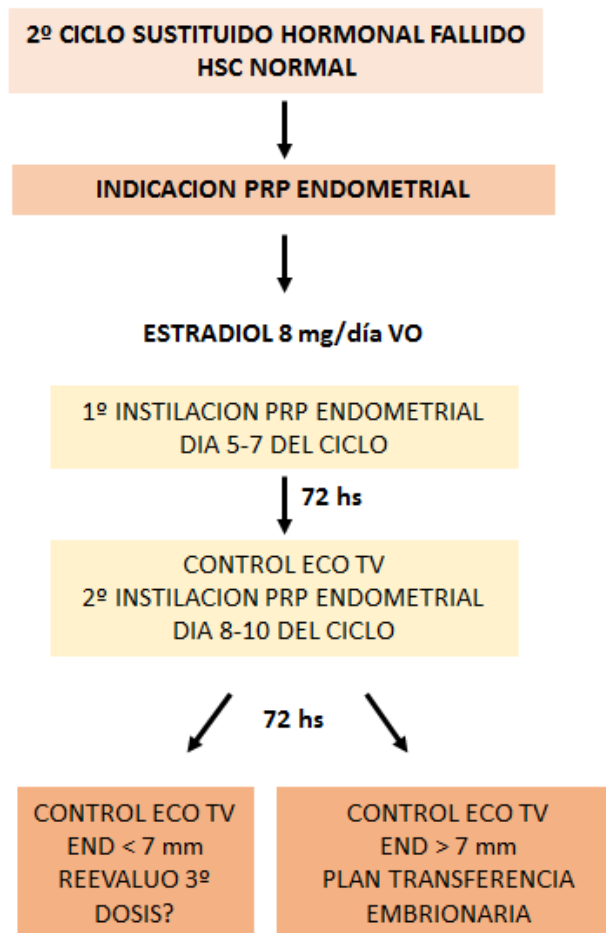
Algoritmo 1. Ciclo Sustituido Hormonal Habitual. VE: Valerato de estradiol; VO: vía oral; ECO TV: ecografía transvaginal; E2: estradiol; HSC: histeroscopia

con solución fisiológica y con catéter *Soft Pass* se instiló intrauterino el volumen de 0.9 ml de plasma y 0.1 ml del activador cloruro de calcio procesado previamente. Se indicó posterior a la instilación reposo de 5 minutos, realizando la primera aplicación en fase proliferativa, entre los días 5 a 7 del ciclo menstrual. A las 72 hs las pacientes recibieron una segunda dosis de PRP endometrial con evaluación ecográfica previa a cada instilación. La paciente que recibió este tratamiento fue reevaluada 72 hs posteriores a la segunda instilación para valorar en esa instancia grosor

y aspecto endometrial, con consecuente inicio de progesterona intravaginal para transferencia embrionaria en caso de haber logrado endometrio mayor a 7 mm Trilaminar (*Algoritmo 2*).

En caso de no lograr el objetivo con las dos dosis de PRP endometrial recibidas, se evaluó requerimiento de tercer dosis de PRP endometrial personalizado y la paciente fue citada para control ecográfico cada 48 hs en al menos dos citas más, a fin de valorar si ese caso requería más tiempo para lograr el objetivo.

Algoritmo 2. CICLO DE PRP ENDOMETRIAL.



VO: vía oral, ECO TV: ecografía transvaginal

RESULTADOS

Se revisaron los resultados obtenidos en las 22 pacientes que aplicaron para tratamiento de Plasma Rico en plaquetas endometrial. De este grupo de mujeres 54,54% (12 pacientes) tenían antecedentes de gestas previas, 45,45% (10 pacientes) de las 22 pacientes presentaban antecedentes de abortos y sólo 27,27% (6 pacientes) de ellas presentaban antecedentes de recién nacidos. Entre los antecedentes quirúrgicos: histeroscopias 36,36% (8 pacientes), cesáreas 36,36% (8 pacientes), laparoscopías 13,63% (3 pacientes) y conización 4,54% (1 paciente). El peso promedio de las pacientes fue de 58.04 kg y la talla promedio 161.86cm. (*Gráfico 1,2*)

Respecto a las causas de infertilidad 95,45% de ellas (21 pacientes) presentaban baja reserva ovárica y 4,54% (1 paciente) ESCA. Asimismo de las 22 sólo 22,72% (5 pacientes) presentaban factor masculino asociado.

Entre los antecedentes de tratamientos previos 59,09% (13 pacientes) realizaron ICSI con óvulos propios, 22,72% (5 pacientes) de los 13 casos con transferencia

embrionaria en día 3 y 31,81% (7 pacientes) en día 5.

Del total de pacientes 68,18% (15 pacientes) realizaron ciclo de ovodonación todas con al menos una transferencia embrionaria en día 5 y el 13,63% (3 pacientes) de ellas adicionalmente con transferencia embrionaria en día 3.

El ciclo sustituido de todas las pacientes fue con valerato de estradiol 8 mg vía oral. Una de las pacientes requirió asimismo instilaciones de filgrastim indicadas por grupo de inmunología y 15 de ellas vasodilatadores vaginales sildenafil 100 mg/día.

La presencia de endometrio fino estaba presente en el 100% de las pacientes y un 18,18% (4 pacientes) de ellas, no presentaba el endometrio de morfología trilaminar.

Las transferencias embrionarias fueron todas realizadas en estadio de blastocisto.

El grosor endometrial promedio previa instilación fue de 5.9 mm (4.4 – 6.8 mm) y post instilaciones de 7.2 mm (6.3-8.7 mm) trilaminar (*Gráfico 3*).

La Tasa de Implantación fue del 63,63% (14 pacientes) y de las 22 pacientes: un

Gráfico 1. Gestas Previas
GESTAS

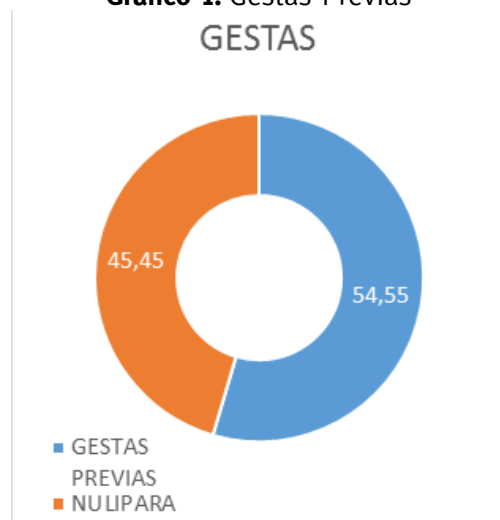
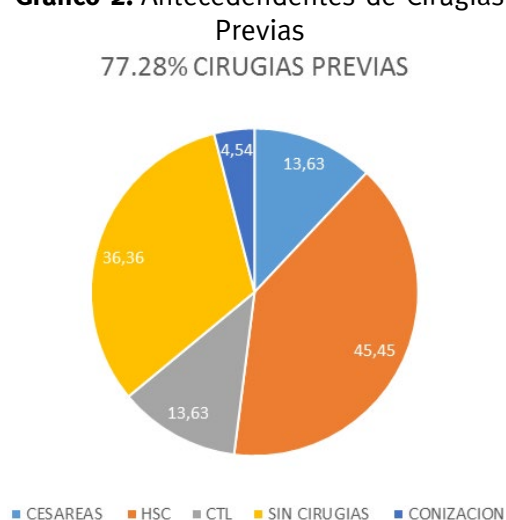


Gráfico 2. Antecedentes de Cirugías Previas
77,28% CIRUGIAS PREVIAS



50% (11 pacientes) logró embarazo clínico, con un 40% (9 pacientes) de recién nacidos vivos y sanos y un 13,63% (3 pacientes) abortos bioquímicos.

DISCUSIÓN

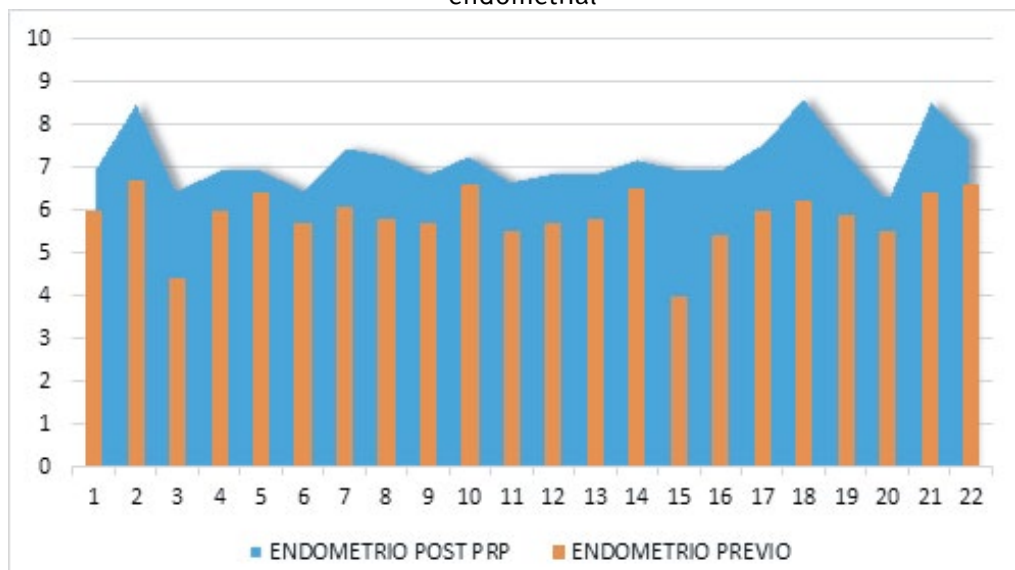
El tratamiento del endometrio fino refractario a tratamientos hormonales habituales sigue siendo incierto y variable, sin respaldo científico que destaque beneficios en las distintas propuestas, ni personalice los casos. En nuestra experiencia, el uso de PRP endometrial como factor sinérgico en el desarrollo endometrial, demostró ser una alternativa potencialmente efectiva para este grupo de pacientes obteniendo en todos los casos el aumento del grosor endometrial, y consecuentemente con la presunción de que endometrios mayores a 7mm y de aspecto trilaminar, incrementan las tasas de implantación y embarazo, pudimos ver reflejada esa concordancia en nuestros resultados.

Las limitaciones de esta revisión incluyen el carácter retrospectivo y el uso de

otras terapias concomitantes recibidas por algunas de nuestras pacientes, como vasodilatadores y filgrastim, indicadas previamente por causas subyacentes de estudios moleculares endometriales. Sin embargo el grupo de pacientes que recibía estas medicaciones, pertenecía asimismo al grupo de pacientes con endometrio fino refractario a tratamientos hormonales habituales; consideramos que sería pertinente en el futuro valorar el uso de PRP endometrial sin este tipo de terapias conjuntas para determinar si las modificaciones en grosor y aspecto endometrial, como en la tasa de implantación y embarazo, con uso de PRP endometrial conjuntamente con valerato de estradiol, requieren o no el uso de otro tipo de medicamentos en el ciclo sustituido.

Este estudio piloto fue diseñado para probar la integridad del protocolo de estudio, formularios y procedimientos, estimar tasa de reclutamiento y aceptabilidad y valorar el potencial beneficio del uso de Plasma Rico en Plaquetas endometrial en endometrios finos refractarios a tratamientos

Gráfico 3. Resultados con el uso de PRP endometrial en relación al grosor endometrial



hormonales habituales; actualmente se encuentra en vías de presentación a Comité de Ética un estudio prospectivo con esta característica que esperamos poder realizar en HALITUS próximamente.

CONCLUSIÓN

La utilización de PRP endometrial en este grupo de pacientes demostró un efecto favorable en cuanto al grosor endome-

trial, su morfología, aumentando en forma significativa la tasa de implantación y embarazo.

Si bien son pocos los casos presentados, esta técnica se vislumbra como prometedora en este grupo de pacientes con endometrio fino, refractarias a los tratamientos habituales, siendo necesario aumentar la casuística y randomizar grupos de pacientes para evaluar si se mantiene la tendencia.

REFERENCIAS

1. El - Toukhy T, et al. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril* 2008; 89:832-9.
2. Richter KS, et al. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-staged embryos. *Fertil Steril.* 2007; 87:53-9
3. Check, J.H., Lurie, D., Dietterich, C., Callan, C., Baker, A. Adverse effect of a homogeneous hyperechogenic endometrial sonographic pattern, despite adequate endometrial thickness on pregnancy rates following in-vitro fertilization. 1993. *Hum. Reprod.* 8, 1293–1296.
4. Lebovitz O et al. Treating patients with “thin” endometrium - an ongoing challenge. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Jun;30 (6):409-14. doi: 10.3109/09513590.2014.906571. Epub 2014 Apr 2.
5. Dix, E., Check, J.H. Successful pregnancies following embryo transfer despite very thin late proliferative endometrium. 2010. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 37, 15–16
6. Kasius, A., Smit, J.G., Torrance, H.L., Eijkemans, M.J., Mol, B.W., Opmeer, B.C., Broekmans, F.J. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. 2014. *Hum. Reprod. Update* 20, 530–541
7. Galliano, D., Bellver, J., Díaz-García, C., Simon, C., Pellicer, A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? 2015. *Hum. Reprod. Update* 21, 13–38.
8. Schipper, E., Valle, R.F., Nezhat, C. Intrauterine Adhesions: Hysteroscopic Evaluation and Treatment, Prevention and Management. 2010. 3rd Ed. Society of Laparoscopic Surgeons. 1–3.
9. Hooker, A.B., Lemmers, M., Thurkow, A.L., Heymans, M.W., Opmeer, B.C., Brölmann, H.A., Mol, B.W., Huirne, J.A. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and longterm reproductive outcome. 2014. *Hum. Reprod. Update* 20, 2062– 2078.
10. Salzani, A., Angerame, D., Erbolato, J.R., BedOne, A.J., Urban, I.M. Prevalence of uterine synechia after evacuation curettage abortion. 2007. *Sao Paulo Med. J.* 125, 261–264
11. Juan A Garcia-Velasco. Strategies to manage refractory endometrium: state of the art in 2016. *Reproductive BioMedicine Online* (2016) 32, 474–489
12. Giulia Mariani et al. Estrategias de mejora de la receptividad endometrial. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana / Vol. 34 n° 1 Enero-Febrero-Marzo* 2017

13. Chang Y., Li J., Chen Y., Wei L., Yang X., Shi Y., et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(1):1286–1290.
14. Leila Nazari M.D et al. Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: A pilot study. *Int J Reprod BioMed* Vol. 14. No. 10. pp: 625-628, October 2016
15. M. A.Santana Suárez, M.Álvarez Sánchez, Y. Machado Rider, C. Pérez Matos, A. Torres Afonso, L. Roldán Gutiérrez. Treatment with rich platelets autologous plasma in a sterile patient with suspected refractory endometrium. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana / Vol. 34 nº 2 Abril-Mayo-Junio 2017*
16. Christgau M, Moder D, Hiller KA, Dada A, Schmitz G and Schmalz G. Growth factors and cytokines in autologous platelet concentrate and their correlation to periodontal regeneration outcomes. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 837-845.
17. Vogrin M, Ruprecht M, Crnjac A, Dinevski D, Krajnc Z and Recnik G. The effect of platelet-derived growth factors on knee stability after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective randomized clinical study. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122 Suppl 2: 91-95.
18. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001; 10: 225-228. [15] Alio JL, Arnalich-Montiel F and Rodriguez AE. The role of “eye platelet rich plasma” (E-PRP) for wound healing in ophthalmology. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13: 1257-1265.
19. Nagata MJ, de Campos N, Messori MR, Pola NM, Santinoni CS, Bomfim SR, Fucini SE, Ervolino E, de Almeida JM, Theodoro LH and Garcia VG. Platelet-rich plasma, low-level laser therapy, or their combination promotes periodontal regeneration in fenestration defects: a preliminary in vivo study. *J Periodontol* 2014; 85: 770- 778.
20. Dr Claudio Mingo Saluzzi, Dr. Martin Pombo, Dr. Lazaro Larrabe. TRABAJO DE ACTUALIZACIÓN “Plasma rico en plaquetas en cirugía ortopédica y traumatológica.” *ARTROSCOPIA | VOL. 14, Nº 2 : 145-151 | 2007*