

# Plasma rico en plaquetas intraovárico: la reactivación folicular mejora la respuesta a la estimulación ovárica en reproducción asistida.

Intraovarian platelet-rich plasma: follicular reactivation improves the response to ovarian stimulation in assisted reproduction.

Machado C.<sup>1</sup>, Casanova P.<sup>1</sup>, Pirrotta N.<sup>1</sup>, Quinteros P.<sup>1</sup>, Elena A.<sup>1</sup>, Pené A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Reproducción y Genética Humana, Mar del Plata, Argentina.

## RESUMEN

**Pregunta de estudio:** ¿Puede la aplicación del plasma rico en plaquetas intraovárico incrementar el número de ovocitos obtenidos en tratamientos de fertilización in vitro?

**Respuesta resumida:** La aplicación intraovárica de PRP incrementó el número de ovocitos recuperados.

**Lo que ya se sabe:** La disminución en la cantidad y calidad ovocitaria impacta directamente en la respuesta a la estimulación ovárica controlada en los tratamientos de reproducción asistida. Se ha propuesto la aplicación de plasma rico en plaquetas intraovárico para estimular la angiogénesis, promover la proliferación celular y la reactivación folicular, con el objetivo de mejorar la respuesta ovárica.

**Diseño del estudio:** estudio de cohorte prospectivo, controlado, no aleatorizado.

**Materiales y Métodos:** Incluyó 32 casos, se establecieron 3 grupos etarios (<35; 36-39; 40-44). Mediante centrifugación se obtiene el PRP luego es inyectado en los ovarios. Análisis de los datos Modelo Lineal Generalizado Mixto, con distribución Poisson.

## ABSTRACT

**Objective:** can the intraovarian application of platelet-rich plasma increase the number of oocytes obtained in in vitro fertilization treatments?

**Summary answer:** The intraovarian application of PRP successfully increased the number of retrieved oocytes

**What is known already:** The decrease in oocyte quantity and quality directly impacts the response to controlled ovarian stimulation in assisted reproduction treatments. The use of intraovarian platelet-rich plasma has been proposed to stimulate angiogenesis, promote cell proliferation, and follicular reactivation, with the aim of improving ovarian response.

**Study design:** This prospective, controlled, non-randomized cohort study.

**Materials and methods:** included 32 patients who were divided in to three age groups (<35; 36-39; and 40-44 years). Platelet-Rich Plasma (PRP) was prepared using sequential centrifugation and injected in to the ovarian. Data were analyzed using a Generalized Linear Mixed Model (GLMM) with a Poisson distribution.

**Resultados:** antes de la aplicación del PRP el 42.9% de los casos no obtuvo ovocitos, el 57.1% sí. Después del PRP el 11.8% no obtuvo ovocitos y el 88.2% sí ( $P < 0.05$ ). La FSH mostró una capacidad predictiva del 78.07% para la recuperación ovocitaria y el CFA del 74.01%. La cantidad de ovocitos total y M2 mostró diferencia significativa post PRP ( $P < 0.01$ ). El número de ovocitos post PRP fue mayor en todos los grupos etarios (mostraron diferencia significativa en 36-39 y 40-44 con  $P < 0.001$  y  $P = 0.0308$  respectivamente).

**Limitaciones del estudio:** el grupo etario  $< 35$  años no mostró diferencia significativa, esto podría deberse al bajo número de pacientes.

**Implicancias de los hallazgos:** La FSH y el CFA como predictores de respuesta ovárica son eficientes. Si bien todos los grupos etarios se beneficiaron, es importante descartar aneuploidías embrionarias para mejorar los resultados reproductivos.

**Palabras clave:** plasma rico en plaquetas, reactivación ovárica, ovocitos, reproducción.

**Main results:** The age group  $< 35$  years did not show a significant difference; this could be due to the low number of patients.

**Limitations:** Prior to PRP administration, 42.9% of cases failed to yield any oocytes, with 57.1% retrieving. After the procedure, the percentage of failed retrievals fell sharply to only 11.8%, increasing the overall success rate to 88.2% ( $P < 0.05$ ). FSH exhibited the highest predictive capacity for oocyte retrieval at 78.07%, followed by AFC at 74.01% and AMH at 68.05%. The PRP intervention resulted in a statistically significant increase in both the total oocyte yield and mature (M2) oocyte counts ( $P < 0.01$ ). Oocyte yield improved across all cohorts, with the 36-39 and 40-44 year groups demonstrating significant differences ( $P < 0.001$  and  $P = 0.0308$ , respectively).

**Wider implications of the findings:** FSH and AFC as predictors of ovarian response are effective. Although all age groups benefited, it is important to rule out embryonic aneuploidies to improve reproductive outcomes.

**Key words:** platelets-rich plasma, ovarian reactivation, oocytes, reproduction.

## INTRODUCCIÓN

A nivel ovárico el pool ovocitario se encuentra establecido desde la vida intrauterina y va disminuyendo a partir del nacimiento hasta agotarse al final de la etapa reproductiva, siendo de esta manera la reserva ovárica finita<sup>(1)</sup>.

La disminución en la cantidad y calidad ovocitaria es un proceso fisiológico que ocurre de manera progresiva, especialmente a partir de los 35 años. Este deterioro, también conocido como “envejecimiento ovárico” impacta directamente en la respuesta a la estimulación ovárica controlada (EOC) durante los tratamientos de fertilidad y por lo tanto, en las tasas de éxito reproductivo<sup>(2)</sup>.

Asimismo, diversos factores ambientales, como el tabaquismo, los hábitos alimenticios inadecuados y la exposición a quimioterapia o radioterapia, pueden acelerar este proceso al aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno, reduciendo de forma irreversible tanto la cantidad como la calidad ovocitaria<sup>(3)</sup>.

Si bien se reconoce que las células madre residentes son esenciales para la regeneración tisular y el mantenimiento de la integridad del órgano, la identidad y el mecanismo de acción de las posibles células madre ováricas aún no se ha caracterizado completamente. Las investigaciones recientes han aportado evidencia sobre su existencia, pero las exploraciones clínicas en este campo continúan siendo limitadas<sup>(4)</sup>.

El plasma rico en plaquetas (**PRP**) ha sido ampliamente utilizado en medicina regenerativa debido a su papel en la reparación tisular. Además de sus efectos locales, algunos autores sugieren que las plaquetas podrían influir en la función orgánica general. Dado que la senescencia ovárica y la reducción del número de

ovocitos constituyen un problema central en muchos casos de infertilidad, el uso de PRP autólogo en el contexto reproductivo ha surgido como una alternativa terapéutica prometedora. Se postula que el PRP podría mejorar el microambiente ovárico e incluso interactuar con posibles células madre de la línea germinal, favoreciendo la regeneración funcional del tejido<sup>(1)</sup>.

Las plaquetas, al activarse tras un traumatismo o isquemia local, liberan múltiples moléculas bioactivas y factores de crecimiento (PDGF, TGF- $\beta$ , VEGF, IGF, entre otros) que inducen procesos de coagulación, inflamación, angiogénesis y reparación tisular<sup>(4)</sup>.

Dado que no existe hasta el momento un tratamiento capaz de revertir la senescencia ovárica, el PRP se ha propuesto como una herramienta terapéutica innovadora. Su aplicación intraovárica busca estimular la angiogénesis, promover la proliferación celular y la reactivación folicular, con el objetivo de mejorar la respuesta ovárica y la calidad ovocitaria<sup>(5)</sup>.

Estudios recientes han mostrado resultados alentadores en mujeres con baja reserva ovárica o falla ovárica prematura, evidenciando incrementos en los niveles de la HAM y en el CFA, así como una mejor respuesta a la estimulación en ciclos posteriores<sup>(4)</sup>.

Los resultados siguen siendo heterogéneos y dependen del protocolo de preparación, la edad de las pacientes y la técnica de administración. En este sentido, una revisión sistemática publicada en 2024, que incluyó 38 estudios, demostró una disminución significativa de los niveles de FSH y un aumento de la HAM tras la aplicación de PRP ovárico, junto con una mejoría en el número de ovocitos recuperados<sup>(5)</sup>.

En el presente trabajo se analiza el efecto de la técnica de inyección de PRP ovárico

en pacientes atendidas en un centro de reproducción de Mar del Plata.

Se plantean como objetivos analizar el efecto de la aplicación del PRP intraovárico medido en número de ovocitos obtenidos aptos para ciclos de fertilización in vitro y establecer el valor predictivo de la HAM, la hormona FSH y el CFA para predecir recuperación ovocitaria.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, controlado, no aleatorizado.

El estudio fue realizado en el Centro de Reproducción Humana de la ciudad de Mar del Plata entre junio de 2023 y julio de 2025.

Se incluyeron 32 casos, la edad de las pacientes fue entre 34 a 43 años (Promedio 38.8 años). A su vez se dividieron en 3 grupos etarios < 35 años (7 casos), de 36 a 39 (13 casos) y de 40 a 44 años (12 casos), teniendo en cuenta la relación inversamente proporcional entre reserva ovárica y edad.

Todas las pacientes incluidas presentaron criterios de baja reserva ovárica (hormona antimülleriana [HAM] <1 ng/ml o CFA < 7; o pobre respuesta a la estimulación ovárica (<5 ovocitos recuperados) en tratamientos previos.

Del total de pacientes, una (1) logró embarazo espontáneo en el tercer ciclo post PRP, 4 fueron excluidas por abandono o estimulación ovárica fuera del tiempo establecido.

Se evaluaron el perfil hormonal mediante el dosaje de las hormonas FSH y HAM; mediante ecografía transvaginal (ECO TV) el CFA y medición de volumen ovárico entre los días 2 a 5 del ciclo. También se solicitaron estudios para evaluar estado general: hemograma, coagulograma, electrocardiograma y serologías.

Las pacientes fueron debidamente

informadas sobre la aplicación y su eficacia (aún experimental) en forma verbal y escrita mediante consentimiento informado.

## Criterios de inclusión

(i) Edad menor a 44 años; (ii) mujeres con marcadores de baja reserva ovárica según los criterios de ESHRE con al menos 1 estimulación previa con recuperación de 5 o menos ovocitos; (iii) mujeres sin alteración de marcadores de reserva ovárica con 2 o más estimulaciones previas con recuperación de 5 o menos ovocitos; (iv) pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Ovárica Primaria (IOP) o menopausia precoz; (v) volumen ovárico >4cc.

## Criterios de exclusión

(i) Edad mayor a 45 años; (ii) IOP de causa genética; (iii) coagulopatías u uso de anticoagulantes; (iv) endometriosis; (v) síndrome de ovario poliquístico; (vi) ovarios de difícil acceso para punción transvaginal; (vii) patologías oncológicas y/o antecedentes de quimio y radioterapia; (viii) obesidad definida como índice de masa corporal mayor a 35; (ix) trastornos psiquiátricos.

## Preparación y obtención del PRP

Para la obtención del PRP se requieren 8 hs de ayuno de la paciente. Se realizó una extracción de sangre venosa (previa limpieza de la zona de punción de la vena cefálica con alcohol) mediante el sistema BD Vacutainer (método al vacío y estéril) en 4 tubos de plástico de 3 mL (mililitros) rotulados con el nombre y apellido de la paciente, con citrato de sodio 3,2 % como anticoagulante. El torniquete no debe estar más de un minuto en el antebrazo para evitar ruptura y activación de las plaquetas. Las muestras de sangre hemolizadas fueron rechazadas<sup>(7)</sup>.

La sangre es procesada en el laboratorio inmediatamente post extracción mediante técnicas asépticas bajo flujo laminar<sup>(7)</sup>.

Se centrifugan los 4 tubos a 1500 rpm (revoluciones por minuto) durante 10 minutos. Una vez separado el paquete globular del plasma pobre en plaquetas, se separa este último en 2 tubos cónicos de 15 mL estériles rotulados. Se realiza una segunda centrifugación a 3000 rpm durante 10 minutos. Se descarta el sobrenadante de este último dejando 2 mL de plasma y el pellet que contiene las plaquetas, obteniendo así el plasma rico en plaquetas<sup>(6)</sup>.

Los dos tubos de plasma rico en plaquetas obtenidos son entregados en quirófano para su inyección inmediata.

### **Técnica de inyección intraovárica del PRP**

El procedimiento se realiza entre los días 7 a 11 del ciclo.

Previo antibiótico profilaxis bajo anestesia se procedió a la visualización de ambos ovarios por ecografía transvaginal, se realizó punción accediendo mediante una aguja con lumen único de 17 GA/30 cm Cook® punta ecogénica y biselada, posteriormente se realizó la infusión a través de una jeringa de 5 ml conectada al tapón de silicona de la aguja de 2-4 ml de PRP por ovario, en 2 a 3 sitios de punción a nivel subcortical (aprox. 5 mm). Luego de 2 a 3 hs del procedimiento se otorgó alta médica y se cita a control por consultorio externo.

Se realizó monitoreo de la función ovárica postmenstruo (día 2 al 5 del ciclo) durante un período de 3 ciclos consecutivos posteriores al PRP, mediante la evaluación de parámetros de reserva ovárica mediante perfil hormonal (FSH y HAM) y se cuantificó el número total de folículos (CFA). Dichos resultados son consignados en la historia clínica de la paciente.

### **Tratamiento de alta complejidad post PRP**

El tratamiento de alta complejidad se inició durante el tercer o cuarto ciclo posterior al PRP, utilizando el mismo protocolo de tratamientos previos. La EOC se inició entre el día 2 y 3 del ciclo y la duración fue de 9 a 14 días. Se realizó EOC empleando protocolo para baja respondedora con 300 UI de gonadotropinas (altamente purificadas [HMG: gonadotropina menopáusica humana] solas o combinadas con hormona folículo estimulante recombinante [r-hFSH]; protocolos con antagonistas, este último se indicó con al menos 1 folículo  $\geq 14$ mm.; o con progestágenos desde el inicio de la estimulación. Se realizaron de 2 a 3 controles con ecografía TV para valorar el crecimiento folicular. La inducción de la maduración ovocitaria final, “descarga”, se realizó con hCG (gonadotropina coriónica humana) o doble descarga “DUAL TRIGGER” (hCG y un agonista de GnRH) cuando  $\geq 2$  folículos fueron  $\geq 18$ mm; y la punción ovárica para la recuperación ovocitaria se realizó entre las 34 a 35 h. de la descarga, bajo anestesia y guía ecográfica.

Se considera que existe recuperación ovocitaria cuando se obtiene al menos un ovocito del fluido folicular aspirado luego de la estimulación ovárica controlada, siendo los ovocitos maduros (M2) los que resultan aptos para su posterior fertilización.

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico fue realizado con ANOVA, se utilizó un Modelo Lineal Generalizado Mixto (GLMM), con distribución Poisson y test Chi2.

Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico R.10 Las diferencias se consideraron significativas para un  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Recuperación ovocitaria

Antes del PRP el 42.9% de los casos no tuvo recuperación de ovocitos y el 57.1% sí. Después del PRP el 11.8% no logró obtener ovocitos y el 88.2% sí (GRÁFICO 1).

### Comparación de parámetros (FSH, HAM y CFA) antes y post PRP, en ciclo previo (P) y los 3 ciclos posteriores (ciclo 1, 2 y 3 post PRP).

El CFA mostró un leve incremento en el primer ciclo respecto al ciclo previo al PRP y se mantuvo sin diferencias significativas entre el segundo y tercer ciclo (Gráficos 2).

La FSH se mantuvo estable entre el ciclo 1 y 2 con respecto al ciclo previo al PRP, mostrando mayor variabilidad en el tercer ciclo, con tendencia al descenso de la media sin diferencias significativas (Gráficos 3).

La HAM en el ciclo 1 y 2 con respecto al previo al PRP mostró similar variabilidad con tendencia al descenso. En el ciclo 3 mostró menor variabilidad, con leve incremento de la media con respecto al ciclo 1 y 2. Sin embargo, el valor fue menor al

ciclo previo al PRP, sin diferencias significativas (Gráficos 4).

### Valor predictivo de parámetros de reserva ovárica para predecir recuperación ovocitaria.

Los parámetros evaluados fueron dosaje de FSH, HAM y CFA. Se muestra la sensibilidad y especificidad de cada parámetro para predecir recuperación ovocitaria.

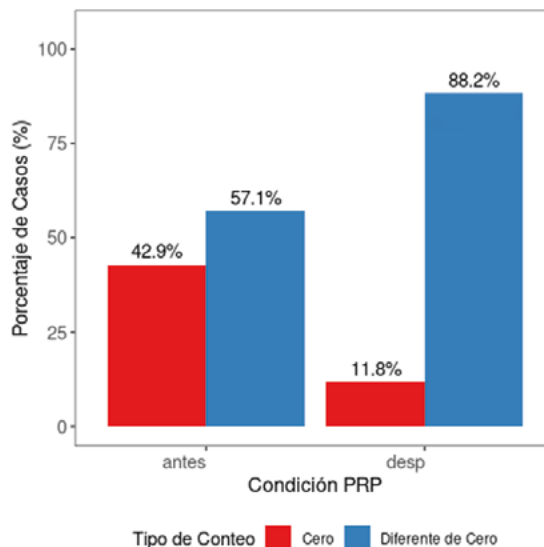
La FSH mostró un 78.07% (95% CI: 0.6228-0.9211) de probabilidad de predecir recuperación ovocitaria (Gráfico 5), la HAM un 68.05% (95% CI: 0.5397-0.8234) (Gráfico 6) y el CFA un 74.01% (95% CI: 0.5792-0.8844) (Gráfico 7).

### Número de ovocitos antes y después del PRP

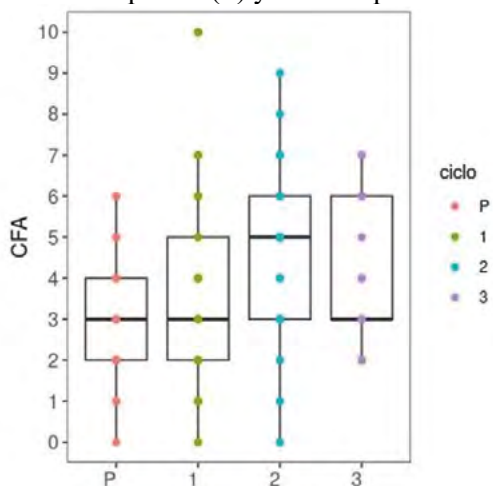
El número de ovocitos obtenidos mostró diferencia significativa post PRP con respecto a la previa ( $P < 0.01$ ) (Gráfico 8).

Antes del PRP el número de ovocitos se mantuvo constante en todas las edades, después del PRP se observa mayor cantidad con tendencia al descenso a mayor edad (Gráfico 9).

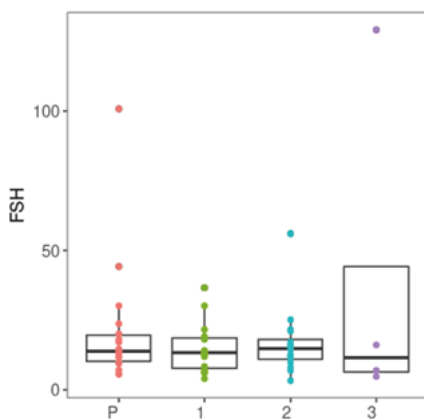
**Gráfico 1.** Recuperación ovocitaria antes y después del PRP



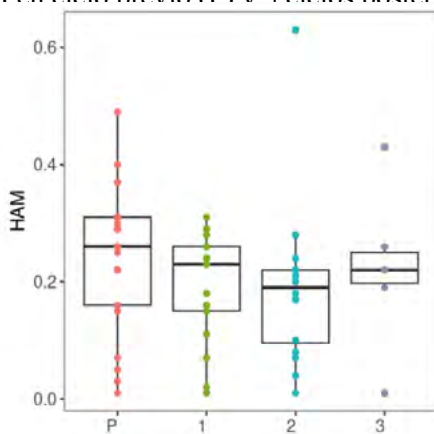
**Gráfico 2.** CFA en ciclo previo (P) y 3 ciclos posteriores al PRP<sup>(1,2,3)</sup>

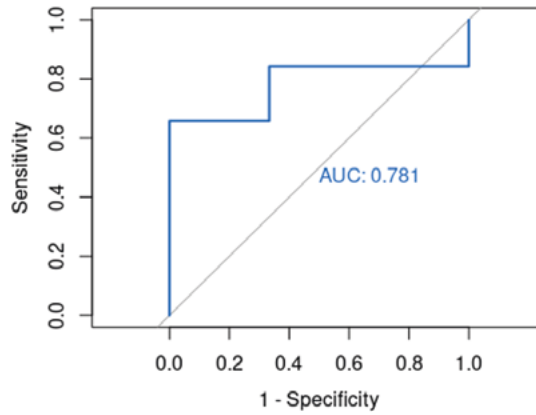


**Gráfico 3.** FSH en ciclo previo (P) y 3 ciclos posteriores al PRP<sup>(1,2,3)</sup>

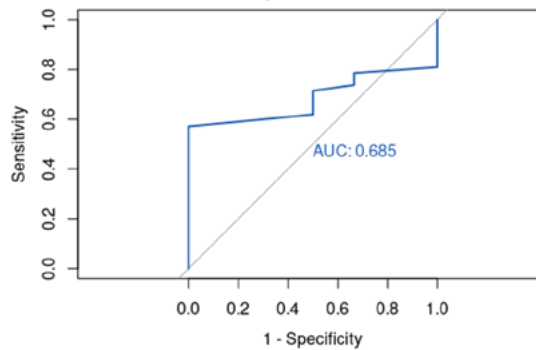


**Gráfico 4.** HAM en ciclo previo (P) y 3 ciclos posteriores al PRP<sup>(1,2,3)</sup>

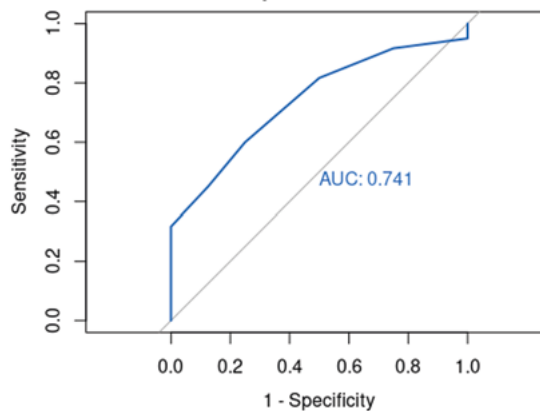


**Gráfico 5.** Valor predictivo de FSH para recuperación ovocitaria

Valor predictivo 78.07% (95% CI: 0.6228-0.9211)

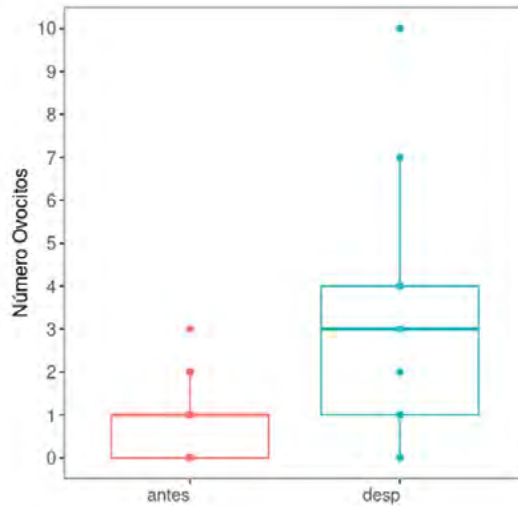
**Gráfico 6.** Valor predictivo de HAM para recuperación ovocitaria

Valor predictivo 68.05% (95% CI: 0.5397-0.8234)

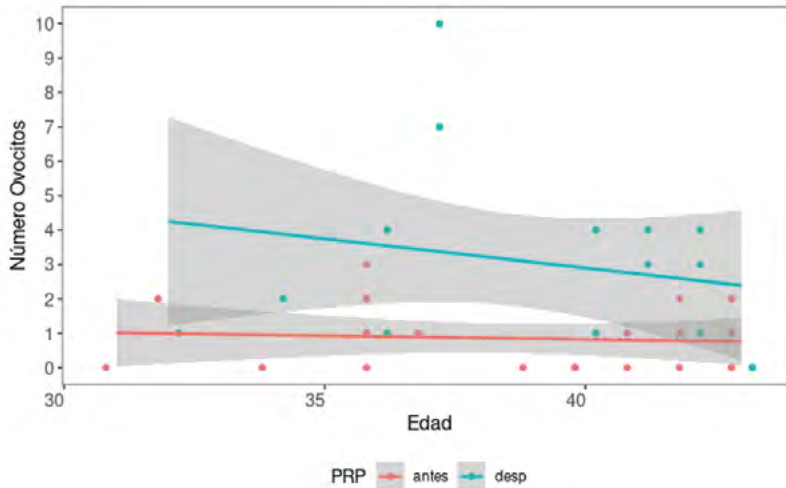
**Gráfico 7.** Valor predictivo de CFA para recuperación ovocitaria

Valor predictivo 74.01% (95% CI: 0.5792-0.8844)

**Gráfico 8.** Número de ovocitos antes y después del PRP



**Gráfico 9.** Número de ovocitos antes y post PRP



**Número de ovocitos M2 antes y después del PRP**

El número de ovocitos M2 mostró diferencia significativa post PRP con respecto a la previa (P <0.01) (Gráfico 10).

**Número de ovocitos M2 antes y post PRP según edad**

La cantidad de ovocitos M2 antes del PRP se mantuvo constante en todas las edades, después del PRP se observa mayor cantidad en todas las pacientes con

tendencia al descenso a mayor edad, sin diferencias significativas (Gráfico 11).

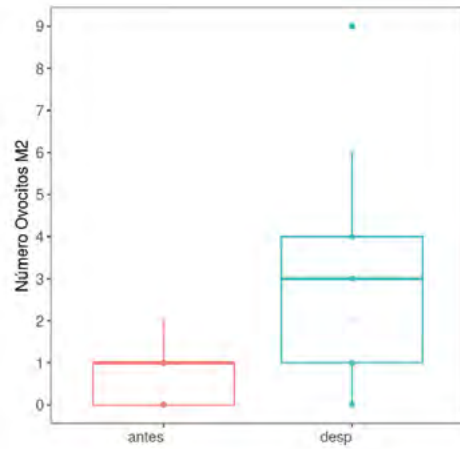
**Número de ovocitos por grupo etario**

El número de ovocitos obtenidos post PRP fue mayor en los 3 grupos etarios.

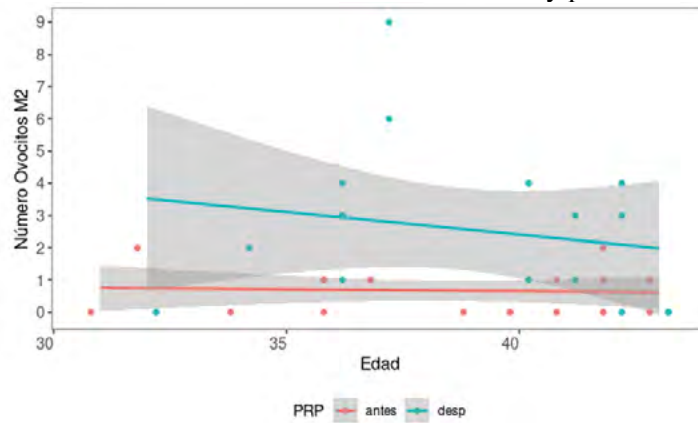
El grupo <35 años no mostró diferencia significativa (P 0.0693).

Los grupos de 36 a 39 y de 40 a 44 años mostraron diferencia significativa con P<0.001 y P= 0.0308 respectivamente (Gráfico 12).

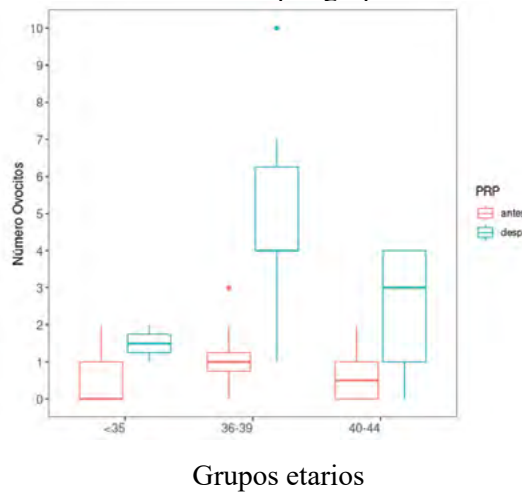
**Gráfico 10.** Número de ovocitos M2 antes y después del PRP



**Gráfico 11.** Número de ovocitos M2 antes y post PRP



**Gráfico 12.** Número de ovocitos por grupo etario antes y post PRP



### Número de ovocitos M2 por grupo etario

El número de ovocitos M2 obtenidos post PRP fue mayor en los 3 grupos etarios.

En el grupo de 36 a 39 años mostró diferencia significativa (P 0.0017).

Los grupos <35 y de 40 a 44 años no mostraron diferencia significativa con P 0.9989 y P 0.2105 respectivamente (Gráfico 13).

### CONCLUSIONES

La aplicación de PRP intraovárico como técnica para aumentar el número de ovocitos fue efectiva, se incrementó la cantidad de pacientes que lograron obtener ovocitos y realizaron tratamientos de fertilización in vitro.

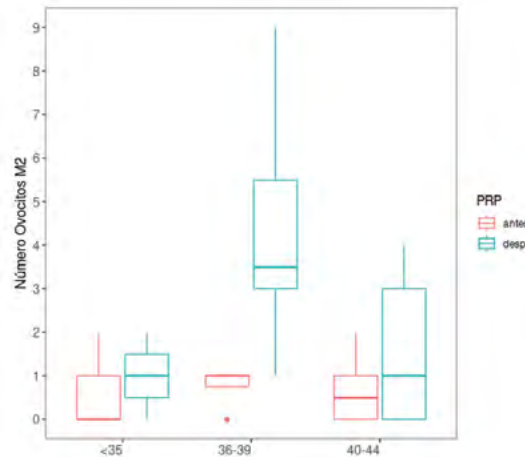
El parámetro que mejor predice la

cantidad de ovocitos obtenidos es la FSH, disminuyendo en los ciclos post PRP, principalmente en el tercer ciclo, se observó que a mayor descenso se logró mayor recuperación ovocitaria.

El parámetro CFA mostró resultados similares en cuanto al valor predictivo y la HAM mostró no ser de utilidad para predecir recuperación de ovocitos.

Todos los grupos etarios se beneficiaron aumentando la cantidad total de ovocitos y ovocitos M2 post PRP. Cuando se evaluó por grupo etario, el grupo más beneficiado fue el de 36 a 39 años. Es importante destacar que el grupo etario <35 años no mostró diferencia significativa, esto podría deberse al bajo número de pacientes que accedieron a la técnica.

**Gráfico 13.** Número de ovocitos M2 por grupo etario antes y post PRP



## REFERENCIAS

1. YigitCakiroglu, C., Saltik, A., Yuceturk, A., Karasmanoglu, O., YildirimKopuk, S., Scott, R. T., Tiras, B., &Seli, E. (2020). Effectsofintraovarianinjectionofautologous-platelet-rich plasma onovarian reserve and IVF outcomeparameters in womenwith-primaryovarianinsufficiency. *Aging* (Albany NY), 12(11), 10211–10222. <https://doi.org/10.18632/aging.103403>
2. Melo, P., Navarro, C., Jones, C., Coward, K., & Coleman, L. (2020). The use ofautologousplatelet-rich plasma (PRP) versus no intervention in womenwithlowovarian reserve undergoingfertilitytreatment: A non-randomizedinterventionalstudy. *Journal of AssistedReproduction and Genetics*, 37(4), 855–863. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01710-z>
3. Sills, E. S., Rickers, N., Li, X., & Palermo, G. D. (2018). First data on in vitro fertilization and blastocystformation after intraovarian-injectionofcalciumgluconate-activatedautologousplateletrich plasma. *GynecologicalEndocrinology*, 34(9), 756–760. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1445219>
4. Nikolidakis D, Jansen JA. Thebiologyof-platelet-rich plasma and itsapplication in oral surgery: literatura review. *Tissue Eng Part B Rev*. 2008; 14:249–58. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2008.0062>. PMID:18601587
5. Éliás, M., & Cols. (2024). Platelet-rich plasma (PRP) treatmentoftheovariessignificantlyimprovesfertilityparameters and reproductive outcomes in womenwith-diminishedovarian reserve: A systematicreview and meta-analysis. *Journal of OvarianResearch*, 17(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01423-2>
6. Saqlain N, Mazher N, Fateen T, Siddique A. Comparisonof single and doublecentrifugationmethodsforpreparationof-PlateletRich Plasma (PRP). *Pak J MedSci*. 2023;39(3):634-637. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.39.3.7264>
7. Dashore S, Chouhan K, Nanda S, Sharma A. Preparationofplatelet-rich plasma: National IADVL PRP taskforcerecommendations. *IndianDermatol Online J* 2021;12:S12-23



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite Compartir – copiar y redistribuir la obra en cualquier medio o formato – Adaptar – remezclarla y transformarla. A cambio se debe reconocer y citar adecuadamente la autoría de la obra, indicar si se realizaron cambios respecto al material original y brindar el enlace correspondiente a la licencia [<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>]. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales. Compartir Igual – Si transforma o crea una nueva obra a partir de la original debe distribuirla bajo la mencionada licencia.