

Trabajo Fin de Máster en Biología y Tecnología Aplicada a la Reproducción Humana Asistida

Plasma rico en plaquetas en
medicina reproductiva,
¿una alternativa para las
mujeres con baja respuesta
y fallos de implantación?

Autora: Diana María Martínez Guerra

Tutor: Antonio Cejudo Román

Alcobendas, Septiembre 2022

*A mis padres y abuela, por creer
y hacerme creer
siempre en mí;
Gracias.*

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	5
1. INTRODUCCIÓN	6
2. OBJETIVOS	10
3. MATERIALES Y MÉTODOS	10
4. PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN MEDICINA REPRODUCTIVA	11
4.1. El rol de las plaquetas en el plasma rico en plaquetas. Elementos constituyentes del PRP.....	11
4.2. Mecanismo de acción, ¿cómo actúa el PRP? Acciones fisiológicas.....	12
4.2.1. Mecanismo de acción a nivel ovárico.....	12
4.2.2. Mecanismo de acción a nivel endometrial.....	15
4.3. Método(s) de obtención y preparación.....	17
4.4. Método(s) de administración.....	19
4.4.1. Administración a nivel uterino.....	19
4.4.2. Administración a nivel ovárico.....	20
5. RESULTADOS ACTUALES DE LA INSTILACIÓN DE PRP A NIVEL OVÁRICO Y ENDOMETRIAL	21
6. DISCUSIÓN	23
7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO	28
8. BIBLIOGRAFÍA.....	30

RESUMEN

La edad materna avanzada, la insuficiencia ovárica, la baja respuesta y los fallos de implantación recurrente son condiciones que no pueden ser solucionadas con la estimulación ovárica hormonal convencional o la repetición de ciclos de reproducción. Ante la falta de métodos alternativos en el manejo de pacientes que se incluyan en cualquiera de estos grupos, actualmente se está indagando la implantación de la terapia con plasma rico en plaquetas en medicina reproductiva.

El plasma rico en plaquetas induce la liberación de niveles suprafisiológicos de factores de crecimiento que estimulan, a su vez, la proliferación y diferenciación celular, así como la angiogénesis. De esta manera, la infusión de plasma rico en plaquetas a nivel ovárico o uterino podría suponer una opción para la mejora de los resultados reproductivos en las mujeres que padecen los problemas mencionados, ya que, en última instancia, hace posible la obtención de un mayor número de folículos tras una estimulación controlada con gonadotropinas, además de apoyar una correcta implantación embrionaria. Sin embargo, poco se conoce aún de su mecanismo de acción puramente molecular en ovario y endometrio dado que, si bien es cierto que es una técnica bien establecida en medicina regenerativa, los estudios e investigaciones a nivel reproductivo son aún escasos. Esto provoca que se torne laboriosa la identificación de los posibles beneficios derivados de su uso. Consecuentemente, es imprescindible la ejecución de un mayor número de análisis, concretamente de estudios controlados aleatorizados, para la final implantación o no de esta técnica. Hasta entonces, seguirá siendo considerado un método experimental.

Palabras clave: plasma rico en plaquetas, PRP, factor de crecimiento, edad materna avanzada, baja respuesta, fallo de implantación recurrente, plaquetas, insuficiencia ovárica, fallo ovárico precoz, folículo.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AMH	Hormona antimulleriana	IGF-II	Factor de crecimiento similar a la insulina 2
bFGF	Factor de crecimiento de fibroblastos básico	KGF	Factor de crecimiento de queratinocitos
BMP	Proteína morfogenética ósea	LH	Hormona luteinizante
BR	Baja respuesta	MMP	Metaloproteinasas de matriz
CCL5	Ligando de quimiocinas 5	NF-kB	Factor nuclear kappa-B
CTGF	Factor de crecimiento de tejido conectivo	PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
EGF	Factor de crecimiento epidérmico	PF4	Factor plaquetario 4
FIR	Fallo de implantación recurrente	POI	Insuficiencia ovárica precoz
FOP	Fallo ovárico precoz	PRP	Plasma rico en plaquetas
FSH	Hormona foliculoestimulante	S1P	Esfingosina-1-fosfato
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropinas	TC	Transferencia de embriones congelados y descongelados
hCG	Gonadotropina coriónica humana	TGF-β	Factor de crecimiento transformante
HGF	Factor de crecimiento de hepatocitos	TRA	Técnicas de reproducción asistida
IGF-I	Factor de crecimiento similar a la insulina 1	VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular

1. INTRODUCCIÓN

La tasa de infertilidad viene sufriendo un incremento en los países occidentales en las décadas más recientes. Son muchos los factores que pueden afectar a la fertilidad, tanto masculina como femenina (cuestiones genéticas, problemas autoinmunes, terapias gonadotóxicas como quimioterapia o radioterapia, elementos ambientales, etc) pero, sin duda, aquellos que provocan una disminución de la respuesta ovárica de las pacientes (fallo ovárico precoz (FOP), también designado como insuficiencia ovárica precoz (POI)) y los fallos de implantación recurrente (FIR), suponen un peso importante en dicho aumento.

La baja respuesta (BR) es una condición caracterizada por presentar dificultades para ovular cuyo origen es el bajo número de folículos primordiales disponibles para ser estimulados. Si bien puede ser una patología que aparece de forma temprana en las mujeres, como en el caso del FOP, también es una situación naturalmente ligada al envejecimiento ovárico y, en consecuencia, a la edad. Es por ello por lo que todas las mujeres con edad materna avanzada presentan problemas de BR (1).

En su parte, el FOP o POI es una condición cuyo signo principal es la pérdida de actividad ovárica normal a edades tempranas, esto es, antes de los 40 años. Según la Sociedad Europea de Medicina Reproductiva y Embriología (ESHRE, por sus siglas en inglés), los signos que se asignan al FOP, además de lo arriba mencionado, es la presencia de oligomenorrea en el curso de, al menos, 4 meses, así como niveles séricos de hormona foliculoestimulante (FSH, por sus siglas en inglés) ≥ 25 mUI/ml, cuantificados en al menos dos ocasiones con una separación temporal de 4 semanas, en el día 2º-4º del ciclo. Para una respuesta ovárica normal, los niveles de FSH deben ser < 10 mUI/ml. Por encima de estos niveles y hasta 20 mUI/ml, se entiende una baja respuesta por parte de la paciente y, por encima de 20 mUI/ml, puede ser indicativo de FOP en mujeres jóvenes (*figura 1*).

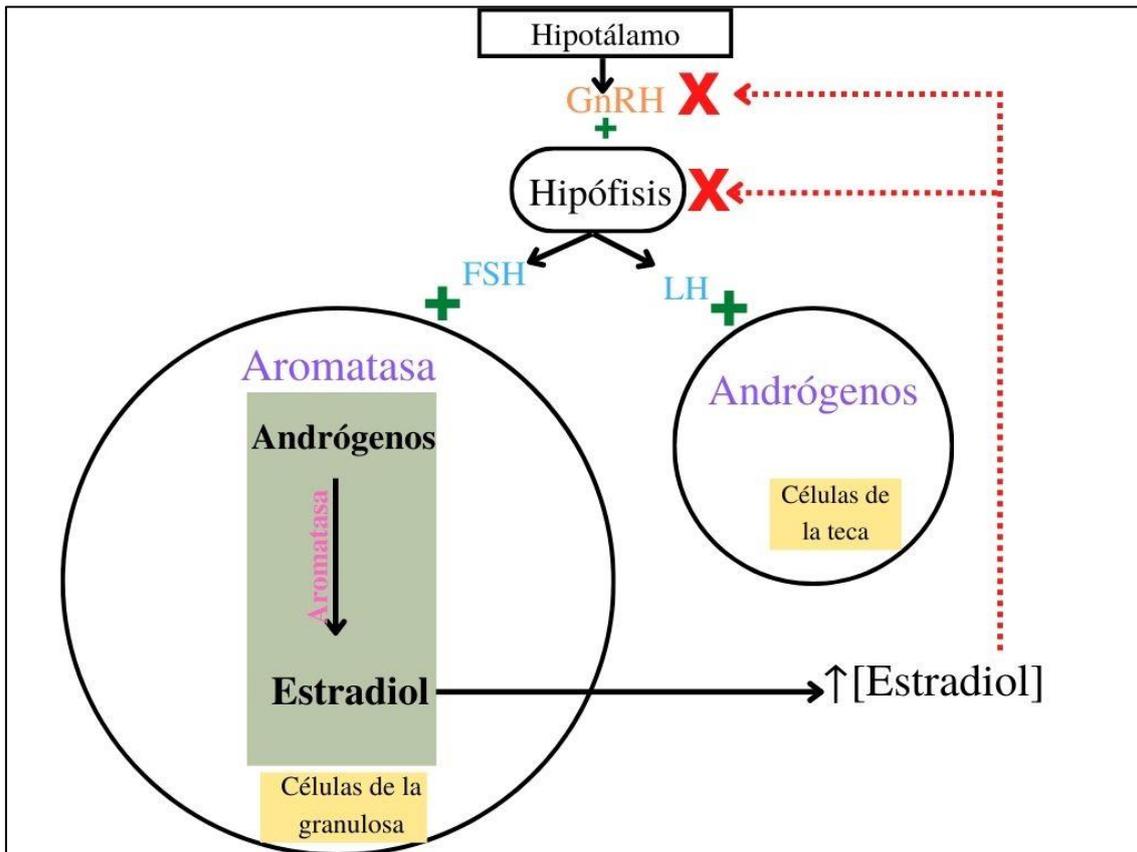


Figura 1. Fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y su relación con los niveles de FSH.

La FSH es la hormona responsable del crecimiento folicular, actúa en las células de la granulosa activando la producción de aromatasa y se libera a nivel hipofisiario en respuesta a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). La GnRH también induce la liberación hipofisiaria de la hormona luteinizante (LH), cuyas células diana son las células de la teca de los folículos, donde se da la producción de andrógenos. Estos andrógenos actúan en las células de la granulosa, donde se aromatizan para producir estradiol. A su vez, el estradiol induce una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis, inhibiendo la liberación de la GnRH, FSH y LH. Cuando la cohorte folicular es baja y, por tanto, las células de la granulosa también, disminuye la retroalimentación negativa, produciendo un aumento de los niveles de FSH. *Elaboración propia.*

En ausencia de patologías, el ovario es un órgano con una peculiaridad que lo distingue del resto: el envejecimiento comienza a hacer mella en su funcionalidad a partir de la treintena. La edad femenina trae consigo una disminución en los niveles de hormona antimulleriana (AMH, por sus siglas en inglés), en la reserva ovárica y, por tanto, en la cantidad de ovocitos disponibles (*figura 2*). La AMH es producida en las células de la granulosa de los folículos en desarrollo (preantrales y antrales) y su variabilidad intraciclo e interciclo es limitada, por lo que es un valor a determinar en cualquier momento del mismo. Así, valores bajos de AMH, esto es, < 1 ng/ml, se relacionan con baja respuesta, debido a la presencia de pocos folículos preantrales o antrales y, por tanto, escasas células de la granulosa.

En adición al descenso en la reserva folicular, el envejecimiento ovárico también supone una reducción de la calidad de los ovocitos, que implica una menor competencia ovocitaria y, en su caso, embrionaria. La pérdida de calidad de los ovocitos asociada al paso del tiempo se debe a que el envejecimiento ovárico lleva implícito un decrecimiento en la efectividad de los mecanismos de reparación del ADN celular, por lo que los errores mitóticos y meióticos no son enmendados en un gran número de ocasiones. Esto motiva un auge en la cantidad de ovocitos con dotación cromosómica anormal, lo que, necesariamente, implica un deterioro de la calidad ovocitaria, que puede concluir en anomalías como malformaciones o enfermedades genéticas, abortos tempranos, cromosopatías compatibles con la vida y fallos de implantación, e incluso la muerte temprana.

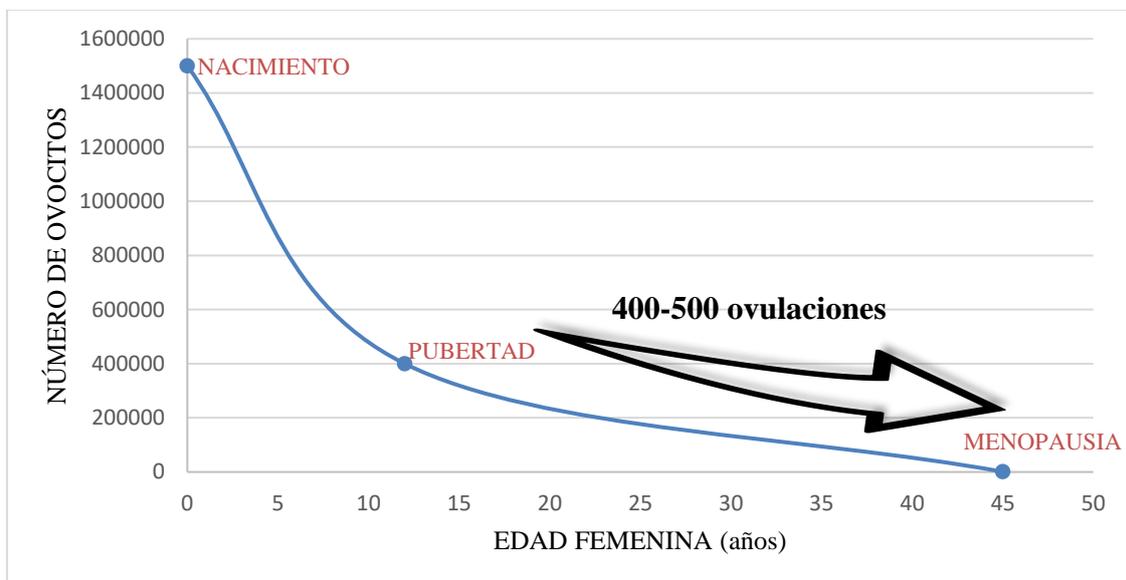


Figura 2. Evolución del número de ovocitos a lo largo del tiempo. La reserva de folículos ováricos disminuye a lo largo de la vida de la mujer. En el momento del nacimiento, cada ovario contiene de 1 a 2 millones de ovocitos, número que desciende de manera muy significativa en la infancia y, al comienzo de la pubertad, el ovario dispone de unos 400.000 folículos. A partir de este momento, la dotación folicular seguirá aminorándose a medida que la mujer envejece. Una vez alcanzada la menopausia, en cada ovario habrá en promedio 1000 folículos. *Modificado de 2.*

Otro de los factores punto de interés de este trabajo fin de máster es, como bien se ha citado con anterioridad, los FIR. En el proceso de implantación, tanto los factores inmunológicos, como la calidad del embrión y del endometrio, así como la sincronía entre estos dos, son de vital importancia. Por su parte, a pesar de los enormes avances en TRA, no todos los embriones logran una implantación exitosa (3). Según la Sociedad Española de Fertilidad, hay dos casos que son considerados como FIR: la transferencia de mínimo

3 embriones de buena calidad en mujeres de hasta 37 años y la transferencia de 3 embriones euploides en mujeres con edades superiores a los 37, sin la consecución de un embarazo y con ausencia de motivos para la no implantación en el estudio de fertilidad de la pareja (4).

Todas estas mujeres exploran diferentes opciones para llevar a la práctica su deseo gestacional. Estas alternativas contemplan el sometimiento a técnicas de reproducción asistida (TRA), la ovodonación, la adopción e incluso la gestación subrogada. Si bien es cierto que los enormes avances actuales en medicina reproductiva y, por tanto, en las TRA, consiguen buenos resultados y embarazos llevados a término en alguna de estas mujeres, también lo es que no siempre se consigue el deseado recién nacido vivo sano en casa y las pacientes se ven obligadas a contemplar el resto de estrategias citadas o a renunciar a ser madres.

Teniendo en consideración el objetivo vital que supone la maternidad para muchas mujeres, y a la luz de la importancia a nivel psicológico de la existencia de vinculación genética de las pacientes con sus bebés, es necesario explorar otros caminos que permitan cumplir y llevar a término el deseo gestacional de las pacientes con ovocitos propios, poniendo sobre la mesa nuevas estrategias terapéuticas a nivel endometrial y ovárico que subsanen estos problemas. Recientemente, se ha utilizado la instilación a nivel ovárico y uterino de plasma rico en plaquetas (PRP) en pacientes de TRA, un preparado a partir de la sangre periférica de la propia paciente con un alto contenido en plaquetas (1, 5) y con resultados esperanzadores.

El PRP se lleva empleando en medicina regenerativa desde hace tres décadas, exhibiendo su eficacia y validez en la reparación de hueso, ligamentos y tendones, por su alto contenido en factores de crecimiento (1). En la actualidad, el PRP está siendo introducido en medicina reproductiva con vistas a tratar casos de BR o de FIR, aunque aún es una técnica experimental. No obstante, se han efectuado numerosos estudios clínicos en medicina reproductiva acerca del uso del PRP en mujeres con problemas de BR o FIR, cuyos resultados serán abordados a lo largo del presente escrito.

2. OBJETIVOS

- Definir en qué consiste la terapia de plasma rico en plaquetas.
- Conocer la situación actual del uso del plasma rico en plaquetas a nivel clínico en el ámbito reproductivo.
- Identificar los beneficios que supone el uso de plasma rico en plaquetas a nivel ovárico y endometrial.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de la presente memoria escrita se hizo una búsqueda inicial en buscadores bibliográficos (como *Pubmed*, *Science Direct*, *Medline* o *Scopus*) de palabras clave relacionadas con el tema, como “PRP”, “plasma rico en plaquetas”, “factor de crecimiento”, “growth factor”, “poor response”, “low response”, “ovarian failure”, “implantation failure”, así como extensas y diferentes combinaciones de los términos.

Entre los resultados obtenidos, se filtró cuáles serían incluidos en el presente escrito atendiendo a dos razones: su título y el resumen. Una vez escogidos, se indagó a lo largo de las referencias incluidas en estos siguiendo los dos mismos criterios.

En total, se obtuvieron 54 artículos, que fueron leídos y analizados de forma exhaustiva con el fin de comprender e integrar la información contenida en los mismos, así como para seleccionar aquella información válida para nuestro escrito. 34 estudios fueron descartados porque no eran de interés para dar respuesta a los objetivos de esta revisión o porque fueron publicados en años anteriores a que la técnica se planteara como de potencial aplicación en medicina reproductiva.

4. PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN MEDICINA REPRODUCTIVA

4.1. El rol de las plaquetas en el plasma rico en plaquetas. Elementos constituyentes del PRP.

Como se ha resuelto con anterioridad, el PRP guarda una estrecha relación entre el nombre que lo designa y su composición, siendo un concentrado de plaquetas en su mayoría, a lo que se añaden citocinas, factores de crecimiento y hormonas (5). A grandes rasgos, el PRP se obtiene de la centrifugación de la sangre periférica del propio paciente (véase apartado 4.3. “Método(s) de obtención y preparación”).

Los niveles de plaquetas en el PRP son de 3 a 5 veces superiores a la concentración plaquetaria que se encuentra en el plasma de manera natural (3). Las plaquetas son células sanguíneas de 2 μm de diámetro y con una vida media de 7 a 10 días, que carecen de núcleo y cuyo origen es la segmentación de la membrana de un megacariocito. Principalmente, el papel de estas células se basa en la formación de trombos sanguíneos para evitar hemorragias, previniendo la pérdida de sangre y reparando lesiones a nivel vascular y en los tejidos circundantes (6). Para la formación de estas estructuras, se requiere de la previa activación plaquetaria. Este proceso se desencadena por mecanismos y factores de diversas etiologías (colágeno, trombina, adenosina difosfato, tromboxanos, serotonina) (5, 6).

Como consecuencia a la activación, las plaquetas liberan los gránulos α y densos depositados en su citoplasma. Estos gránulos contienen más de 800 proteínas (citoquinas, factores de crecimiento y hormonas) que actúan de manera paracrina en las células próximas, induciendo la regeneración tisular (5, 7).

En este punto, volviendo a la composición del PRP, y a la luz de la presencia de concentraciones plaquetarias superiores a las periféricas en el mismo, no es descabellado que la instilación de PRP pueda ser el desencadenante de la liberación de factores de crecimiento por encima de los niveles fisiológicos.

El cóctel de moléculas liberadas por los gránulos en respuesta a la activación plaquetaria tiene una naturaleza heterogénea, y confiere, en su conjunto, las propiedades y funciones

atribuidas al PRP al estimular e incentivar la migración, proliferación y diferenciación de células madre, la angiogénesis y formación de nuevos vasos a partir de los ya existentes, y la reparación tisular (5). Este combinado de moléculas incluye, entre otros, al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante (TGF- β), factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento similar a la insulina 1 y 2 (IGF-I e IGF-II, respectivamente), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF); proteínas morfogenéticas óseas (BMP), serotonina, dopamina, interleucinas, catecolaminas y calcio (6).

4.2. Mecanismo de acción, ¿cómo actúa el PRP? Acciones fisiológicas.

En línea a lo planteado en la introducción, la terapia con PRP es interesante para manejar pacientes con problemas a nivel ovárico y endometrial, siendo útil tenerlo en cuenta cuando el facultativo se encuentra frente a un caso de BR, FOP, FIR, etc. Si bien podría suponer una terapia exitosa para mejorar las tasas de embarazo en este tipo de casos, aún no se han dilucidado de forma precisa y con exactitud el mecanismo o mecanismos de acción a nivel molecular de la infiltración de PRP en ovario y endometrio, por lo que actualmente sólo se plantean teorías e hipótesis que se contrastarán a medida que el tiempo y los estudios avancen.

4.2.1. Mecanismo de acción a nivel ovárico

Los folículos primordiales constituyen la población más numerosa de folículos presentes en el ovario. Estos folículos se encuentran en estado inactivo latente, a la espera de un factor activador que les permita progresar a lo largo de todos los estadios de desarrollo de la foliculogénesis, estos son, folículo primario, secundario, preantral, antral y preovulatorio (*figura 3*). El conjunto de moléculas constituyentes del PRP actúan como estos elementos activadores foliculares y permiten, por tanto, este desarrollo.

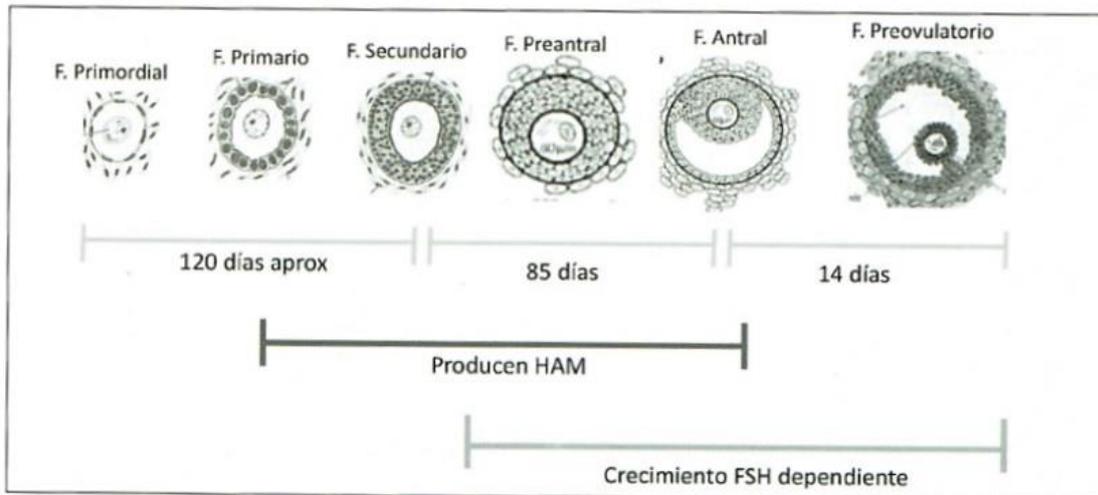


Figura 3. Foliculogénesis. El desarrollo folicular se divide en dos etapas, la hormono-dependiente y la hormono-independiente. Durante el transcurso de la primera, el folículo primario, detenido en profase meiótica, comienza su evolución, hasta convertirse en folículo primario. Una vez éste se rodea de células de la teca y de la zona pelúcida, pasa a englobarse en el grupo de folículos secundarios, culminando así la fase hormono-independiente de la foliculogénesis. El folículo preantral es el resultado del progreso del secundario, apareciendo receptores hormonales en el mismo. Consecuentemente, da inicio la fase hormono-dependiente de la foliculogénesis, en la que el desarrollo folicular depende de los estímulos hormonales gonadotrópicos. El estadio preantral evoluciona a lo largo de esta fase pasando por folículo antral y preovulatorio, consecuencias de un aumento de tamaño, número de células de la teca y de la granulosa, vascularización y la creación del espacio antral. *HAM: hormona antimulleriana* (4).

La insuficiencia ovárica y sus variantes (POI, FOP, edad materna avanzada) basan su fisiopatología en la escasez de folículos potencialmente estimulables. Además, se caracterizan por la presencia de un nicho ovárico subóptimo para el desarrollo folicular. Básicamente, esto es debido a que el flujo sanguíneo ovárico se reduce de manera considerable en estas patologías. Ello radica en que, en la insuficiencia ovárica, el conjunto de moléculas responsables de la producción del VEGF, se ve reducido de manera notoria, de modo que el abastecimiento de nutrientes, oxígeno y hormonas mengua, pudiendo llegar a detenerse y, en consecuencia, también lo hace la foliculogénesis (1).

Desde otra perspectiva, es necesario mencionar también que, además de la cohorte folicular con la que nacen las niñas, las células madre ováricas, también conocidas como OSC, pueden diferenciarse en folículos *de novo*. Para la correcta fisiología de estas células, es necesario que la irrigación ovárica sea excelente. En el momento en que esta vascularización se encuentra comprometida, la división y diferenciación de las OSC se detiene, y da comienzo la menopausia. En este punto, se puede diferenciar el hecho de

que, si bien a lo largo de la vida reproductiva femenina la cohorte folicular se va reduciendo, la menopausia se dispone ante una falta de vascularización ovárica y no ante el agotamiento completo y total de la reserva folicular, de manera que aún pueden existir folículos primordiales inactivos que, de restaurar el microambiente ovárico óptimo y su irrigación, podrían ser susceptibles de entrar en desarrollo (1,6). El papel de las OSC como precursoras de ovocitos en un ambiente óptimo está respaldado por numerosos estudios, como el de Niikura y sus compañeros en 2009 (8), donde se marcaron con proteína verde fluorescente las células germinales de ratones viejos y se trasplantó tejido ovárico de uno de ellos a un ratón joven. Posteriormente, se observó que, previamente al injerto, en el tejido ovárico atrésico, había ausencia de OSC, pero su presencia fue positiva cuando se analizó el tejido ovárico atrésico que había sido trasplantado al ratón receptor joven. Concluyeron entonces que las OSC recuperan su estado activo y funcionalidad cuando se encuentran en condiciones ambientales óptimas.

Ante estos datos, la instilación de PRP a nivel ovárico y la consecuente liberación de altos niveles de factores de crecimiento, en especial de VEGF, podría contribuir a la restauración del nicho ovárico y, de manera subsiguiente, de la foliculogénesis. Además, la infiltración de PRP y sus componentes angiogénicos, permiten el rescate y crecimiento de la cohorte de folículos preantrales (1), como así demostraron Cakiroglu y colaboradores en 2020 (7), haciéndolos susceptibles de formar parte del conjunto de folículos potencialmente estimulables, además de la activación de las OSC. Las acciones fisiológicas de las moléculas bien conocidas que se liberan en respuesta a la instilación ovárica del PRP se reflejan en la *tabla 2*.

A modo de resumen, se plantean dos teorías en referencia a cómo el PRP actúa a nivel ovárico, mejorando la respuesta de las pacientes:

- Los factores de crecimiento presentes en el PRP activan los folículos primordiales, permitiendo su desarrollo.
- El PRP proporciona las condiciones óptimas para la diferenciación de las células madre ováricas en ovocitos *de novo* (3).

Tabla 2. Inventario de las principales moléculas presentes en el PRP y sus funciones ováricas relacionadas. Elaboración propia.

NOMBRE	FUNCIÓN	REFERENCIA
VEGF	Regula la angiogénesis ovárica, conduciendo a un aumento en el abastecimiento de oxígeno y nutrientes	(6)
	Induce la activación y crecimiento folicular, así como la formación del cuerpo lúteo	
	Previene el daño por estrés oxidativo y la apoptosis de las células de la granulosa	
PDGF	Según estudios de inhibición de sus receptores en ovario de rata, favorece la maduración folicular, disminuye su atresia, y favorece la angiogénesis ovárica.	(6)
TGF-β	Factor angiogénico ovárico junto a VEGF	(3, 6)
	Regula la apoptosis folicular y su maduración a lo largo de su desarrollo	
bFGF	Contribuye en el crecimiento y desarrollo folicular	(3, 9)
IGF	Interviene en la regeneración tisular y reclutamiento de folículos	(3)
	Estimula la esteroidogénesis y la proliferación de las células de la granulosa	
EGF	Induce el desarrollo y crecimiento folicular	(3, 9)
	Estimula la expresión de c-Myc, una proteína involucrada en la proliferación celular	
HGF	Anula la apoptosis de las células de la granulosa	(3)
	Interviene en el desarrollo folicular	
BMPs	Favorece la maduración folicular y la expansión de las células del cúmulo	(6)
	BMP2 aumenta la calidad ovocitaria	
S1P	Suscita la maduración folicular regulando la expresión de CCN2, un factor de crecimiento del tejido conectivo	(6)
CCL5	Atrayente de monocitos	(10)
PF4	Interviene en la agregación plaquetaria.	(6, 10)
	Atrae neutrófilos y monocitos, con el consiguiente efecto antimicrobiano	

4.2.2. Mecanismo de acción a nivel endometrial

En relación con la definición de FIR descrita en la introducción, el hecho de que muchas mujeres no consigan un recién nacido vivo sano en casa aún en ausencia de patologías a nivel ovárico o endometrial y/o malas calidades ovocitarias y/o espermáticas, imposibilita la identificación del problema de origen y, por tanto, la dirección a seguir para su abordaje. Además, una investigación de Sak y colaboradores en 2013 (11) demostró una menor secreción de factores de crecimiento en mujeres con FIR en comparación con mujeres fértiles. Este análisis se compuso de dos grupos, uno control (n= 29) compuesto

por pacientes sin problemas de fertilidad, y uno de estudio (n= 24), cuyas integrantes tenían infertilidad primaria y fallo de implantación tras una FIV, y consistió en un análisis inmunohistoquímico de la expresión de FGF-1 en los tejidos de pacientes de ambos grupos, que dio como resultado una mayor presencia de este factor de crecimiento en las mujeres fértiles.

Este conjunto de situaciones y hechos ha concluido en un esfuerzo por parte de la comunidad científica dirigido a estudiar los posibles beneficios que la instilación de PRP, en este caso a nivel endometrial, podría suponer para las pacientes con este problema. A pesar de que los mecanismos moleculares de la acción del PRP para con el FIR no están completamente dilucidados, gran cantidad de estudios intentan aportar información acerca de los beneficios o no en mujeres con este problema que se someten a instilaciones endometriales de PRP. Los resultados de algunos de estos estudios se resumen en el apartado “5: Resultados actuales de la instilación de PRP a nivel ovárico y endometrial”. Los factores mejor conocidos del PRP y su fisiología a nivel endometrial se exponen en *tabla 3*.

Tabla 3. Inventario de las principales moléculas presentes en el PRP y sus funciones endometriales relacionadas. Elaboración propia.

NOMBRE	FUNCIÓN	REFERENCIA
VEGF	Regula la angiogénesis endometrial, conduciendo a un aumento en el abastecimiento de oxígeno y nutrientes	(6)
PDGF	Estimula la quimiotaxis, proliferación y diferenciación de células madre del endometrio, promoviendo la reparación y remodelación del tejido endometrial. Esto podría llevar a una mejora de la receptividad endometrial y, por tanto, de la implantación embrionaria	(3)
TGF-β	Promueve la regeneración endometrial y controla su inflamación. Esto podría llevar a una mejora de la receptividad endometrial y, por tanto, de la implantación embrionaria	(3, 5)
bFGF	Induce la angiogénesis endometrial y la expresión de los receptores de VEGF en endometrio	(3)
IGF	Activa la decidualización del endometrio	(3)
EGF	Fomenta la proliferación celular endometrial y, por tanto, su remodelación. Esto podría llevar a una mejora de la receptividad endometrial y, consecuentemente de la implantación embrionaria	(3)
HGF	Estimula la proliferación celular del endometrio y disminuye su inflamación mediante la retención de la forma inactiva del factor nuclear kappa-B (NF-kB) en el citosol	(5, 12)

Actualmente, existen varias afirmaciones acerca de los motivos que explicarían los efectos fisiológicos del PRP a nivel endometrial, todos con relación a la gran cantidad de factores de crecimiento presente en el PRP:

1. La mayoría de los factores de crecimiento presentes en el PRP tienen receptores endometriales asociados, lo que conlleva a la posibilidad de acción de estos sobre el endometrio, induciendo:
 - a. Proliferación celular. El PRP induce la proliferación de la línea celular del estroma endometrial (ICE7) y, en consecuencia, la remodelación del endometrio, relacionada con una mejor receptividad endometrial e implantación embrionaria (12).
 - b. Neoangiogénesis. La mejora vascular del endometrio comporta una optimización del nicho endometrial.
 - c. Efectos antiinflamatorios y antimicrobianos. El PRP tiene un papel esencial en la regulación negativa del NF- κ B, encargado de la respuesta antiinflamatoria e inmunitaria (3, 12). NF- κ B se encuentra inactivo en el citoplasma endometrial y, ante signos inflamatorios, adquiere fosforilaciones y entra al núcleo celular, donde induce la expresión de los factores encargados de la inflamación (3). De esta manera, la instilación de PRP induce una regulación negativa de moléculas inflamatorias (citocinas) como interleucina-1 β , interleucina-8, factor de necrosis tumoral o COX-2 y estimula la expresión de quimiocinas, como el CCL5, CCL7 y la lipoxina A4 que, en última instancia, reduce la inflamación (12).
2. PRP induce la expresión de receptores endometriales de estrógenos (ER) y progesterona (PR), comprometidos en la respuesta del endometrio ante las hormonas ováricas (3).
3. La instilación endometrial de PRP promueve la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP) 1, MMP2, MMP3, MMP7 y MMP26, lo que involucra eventos de remodelación y regeneración tisular a nivel del endometrio (3, 12).

4.3. Método(s) de obtención y preparación.

Hasta la fecha no se ha establecido un protocolo de preparación estándar del PRP, lo que sería interesante para poder realizar estudios de comparación entre los resultados de los

distintos métodos y determinar cuál de ellos es más adecuado para la obtención del PRP. Para formalizar un protocolo deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

- Procedimiento empleado para la extracción sanguínea.
- Volumen de sangre extraído a la paciente.
- Tiempo y cantidad de centrifugaciones.
- Activación o no plaquetaria.
- Molécula utilizada para, en su caso, activar la muestra.
- Tiempo transcurrido entre la activación de la muestra y la instilación.
- Temperatura a la que realizar el proceso.

Si bien es cierto que los distintos estudios realizados hasta hoy difieren en puntos como el volumen de sangre extraído a la paciente, el tiempo de centrifugación y el número de revoluciones por minuto y la activación plaquetaria o no, todos los procedimientos coinciden en determinados puntos. En primer lugar, absolutamente todas las técnicas de preparación de PRP parten de la extracción sanguínea a la paciente. Esta muestra se lleva a centrifugación (con tiempos y rpm variables) con el fin de obtener separación de tres capas: plasma celular, concentración de plaquetas y concentración de eritrocitos. Es a partir de este punto cuando se singularizan los diferentes protocolos:

- Algunos estudios descartan el pellet de eritrocitos y recogen el sobrenadante, para finalmente añadir un volumen de plasma (variable) a la capa de concentración plaquetaria, obteniendo así el PRP.
- En otros casos, se recoge el sobrenadante y se somete a una nueva centrifugación. Tras esto, el sobrenadante obtenido será lo que se designe como PRP.
- Otros estudios contemplan la recogida de la fracción del plasma del sobrenadante de la primera centrifugación, descartando las fracciones de eritrocitos y de leucocitos. A continuación, se añade un activador (como fluoruro de calcio), se incuba durante un tiempo variable y, finalmente, se elimina el coágulo de fibrina formado en respuesta al activador, reservando el resto de la muestra para hacer la instilación.

Entre la bibliografía consultada, los volúmenes de sangre extraídos para la preparación de este compuesto se encuentran en el intervalo de 8.5-35 ml. Asimismo, el volumen de anticoagulante utilizado (siendo éste, en la mayoría de los casos, una solución de dextrosa

de citrato ácido A), varía entre 1.5 y 5 ml. Los tiempos utilizados en la centrifugación de la muestra, así como el número de centrifugaciones, se localizan en el mismo escenario de variabilidad. Los diferentes tiempos y rpm de centrifugación pueden constituir un punto clave sobre el que establecer un estándar, ya que de ello depende la mayor o menor concentración plaquetaria y leucocitaria y, consecuentemente, la existencia de una mayor o menor concentración de factores de crecimiento, elementos clave para las acciones fisiológicas que se le atribuyen al PRP (13).

4.4. Método(s) de administración.

El método de administración del PRP difiere en función del nivel al que ésta se produzca.

4.4.1. Administración a nivel uterino.

Cuando la instilación es para pacientes con problemas a nivel endometrial, en nuestro caso, con RIF, es imprescindible una preparación previa de la paciente. En la bibliografía consultada, pocas son las diferencias existentes entre centros, por lo que se podría afirmar que la comunidad científica está cerca de concretar un protocolo a seguir estándar anterior a la instilación del PRP. Cabe destacar que todas las referencias consultadas con relación a la infiltración de PRP endometrial llevan a cabo transferencias embrionarias de embriones congelados y descongelados, por lo que el protocolo que se describen a continuación corresponde a dicho proceso:

1. El día 2-3 del ciclo menstrual se inicia el tratamiento con 6 mg/día de valerato de estradiol, con el objetivo de lograr la preparación y crecimiento del endometrio. Si bajo observación ecográfica transvaginal no se observa un aumento del grosor del endometrio por encima de 7 mm, la dosis de valerato de estradiol se aumenta a 8-10 mg/día.
2. Una vez el grosor endometrial ha superado esta barrera, se continúa con la administración de 400 mg/día de progesterona, 2 veces al día.
3. Transcurridos 5 días desde el inicio del tratamiento con la progesterona, se procede a la transferencia embrionaria. Para ello, 48 horas antes se habrá realizado la infusión intrauterina del PRP.

Otros protocolos realizan, a diferencia del anterior, un total de 3 instilaciones de PRP con una separación temporal de 2 días entre cada una de ellas. Adicionalmente, la última dosis se administra con una antelación a la transferencia embrionaria de 72 horas. Así, el

momento del ciclo en el que se decide comenzar con el proceso de PRP depende del día de la misma. De esta manera, teniendo en el horizonte este día, se cuentan 72 horas hacia atrás, momento en el que tendrá lugar la última instilación; 48 horas antes, la segunda, y otras 48, la primera.

La metodología de infiltración endometrial de este compuesto podría compararse con el protocolo seguido para la inseminación artificial o la transferencia embrionaria. Así, se introduce a nivel intrauterino la cánula de transferencia o el catéter de inseminación artificial con el PRP en su interior previamente cargado.

4.4.2. Administración a nivel ovárico.

En el caso de que la instilación de PRP se haga en pacientes con problemas de BR, FOP o edad materna avanzada y, por tanto, en los ovarios, el método a seguir para realizar esta técnica es diferente.

La bibliografía revisada no contempla ningún tipo de preparación previa para la administración ovárica del PRP, más allá que la medición de niveles basales hormonales de AMH, FSH, recuento de folículos antrales y estradiol para verificar la pertenencia de la paciente a uno de los grupos arriba mencionados. Así, la instilación del PRP ovárico se realiza en la fase folicular del ciclo menstrual, entre los días 6-9 del mismo.

En el caso de la infusión ovárica, se asemeja bastante al procedimiento seguido durante la punción del ovario: se ejecuta bajo guía ecográfica transvaginal, con la ayuda de una aguja de, generalmente, calibre 17 y con la paciente sedada por inhalación. Es de vital importancia la alineación de la aguja con los ovarios para evitar, en la medida de lo posible, dañar los tejidos contiguos, así como la retirada gradual de la aguja a medida que se va introduciendo el PRP en el ovario, para intentar que el PRP se distribuya por toda la masa ovárica y no quede localizada en un solo punto.

Generalmente, en el ciclo posterior al tratamiento con PRP ya se pueden observar las diferencias entre los niveles hormonales e, incluso, visualizar ecográficamente algún folículo antral. El tiempo requerido para la estimulación ovárica hormonal y la obtención de ovocitos suele ser de 1-3 ciclos, realizándose durante la fase folicular del mismo.

5. RESULTADOS ACTUALES DE LA INSTILACIÓN DE PRP A NIVEL OVÁRICO Y ENDOMETRIAL

Tabla 4. Diferentes estudios y sus resultados obtenidos derivados de la instilación de PRP a nivel ovárico en mujeres con insuficiencia ovárica. Elaboración propia.

Autor(es)	POBLACIÓN DE ESTUDIO	RESULTADOS	Año
Cakiroglu y colaboradores (2020) (7)	311 mujeres con FOP con 34.8 años de edad media sometidas a instilación ovárica de PRP. Estudio sin grupo control.	23 embarazos espontáneos, de los que 5 concluyeron en aborto espontáneo. Existen diferencias significativas entre el recuento de folículos antrales anterior y posterior a la instilación de PRP (1.7 ± 1.4 vs 0.5 ± 0.5 , respectivamente), y los niveles de AMH (0.13 ± 0.16 vs. 0.18 ± 0.18). No hubo diferencias significativas entre los valores de FSH.	2020
Melo y colaboradores (2020) (2)	86 mujeres con reserva ovárica disminuida. Se hicieron dos grupos: grupo control (sin tratamiento con PRP), con n=37, y grupo de intervención (sometidas al tratamiento con PRP), con n=46. Posteriormente, ambos grupos se sometieron a estimulación ovárica hormonal y TRA.	Tres meses tras el tratamiento, los niveles de FSH, AMH y el recuento de folículos antrales de ambos grupos eran significativamente diferentes. La tasa de calidad embrionaria fue mayor en el grupo de intervención ($p=0.03$). Hubo diferencias significativas entre las tasas de embarazo bioquímico y clínico, pero no en las de aborto espontáneo y nacidos vivos.	2020
Cakiroglu y colaboradores (2022) (9)	510 mujeres de entre 30 y 45 años con POI sometidas a tratamiento con PRP. Estudio sin grupo control.	En el momento de publicación del artículo, 54,5% de las gestaciones espontáneas sucedidas tras el tratamiento con PRP resultaron en implantación sostenida o recién nacido vivo. Hubo diferencias significativas entre los valores de AMH y FSH antes y después del tratamiento (0.35 ± 0.32 vs 0.53 ± 0.39 y 20.6 ± 18.3 vs. 16.4 ± 14.0 , respectivamente)	2022

Tremellen & Pacella-Ince (2022) (14)	20 pacientes <45 años, baja reserva ovárica y ciclos de FIV previos fallidos, sometidas a PRP. No hubo grupo control. Posteriormente, algunas pacientes se sometieron a TRA y otras gestaron espontáneamente.	No se encontraron diferencias significativas entre el número de ovocitos obtenidos antes y después del tratamiento con PRP, pero sí entre el número total de embriones y el número de embriones de buena calidad tras la instilación de PRP. 4 pacientes consiguieron un embarazo por medio de TRA, 2 pacientes gestaron espontáneamente en los 4 meses siguientes al tratamiento	2022
---	---	---	------

Tabla 5. Diferentes estudios y sus resultados obtenidos derivados de la instilación de PRP a nivel endometrial en mujeres con FIR. Elaboración propia.

Autor(es)	POBLACIÓN DE ESTUDIO	RESULTADOS	Año
Zamaniyan y colaboradores (2020) (13)	98 mujeres con FIR, sometidas a transferencia de embriones congelados y descongelados (TC). Se dispone un grupo control, al que no se le administra PRP y un grupo de intervención, al que sí. Ambos grupos no tenían diferencias significativas con respecto a las características basales.	Tasa de embarazo clínico, de embarazo en curso y de implantación fueron significativamente mayores en el grupo de intervención (48,3% vs. 23,26%; 46,7% vs. 11,7%; 58,3% vs. 25%, respectivamente)	2021
Tehraninejad y colaboradores (2021) (15)	85 pacientes ≥ 35 años, con FIR, sometidas a TEC. Se dispone un grupo control (n=43) y un grupo de intervención (n=42) que recibe PRP. No había diferencias significativas entre las características basales de ambos grupos.	No se encontraron diferencias significativas entre las tasas de embarazo bioquímico, embarazo clínico y embarazo en curso de ambos grupos (35,7% vs 37,2%; 31% vs. 37,2%; 26,8% vs. 25,6, grupos intervención y control, respectivamente)	2020
Nazari y colaboradores (2020) (16)	97 pacientes <40 años e IMC< 30 kg/m ² , con FIR, sometidas a TEC. Se establecieron dos grupos, uno control (n=48) y uno de intervención con administración de PRP (n=49). No había diferencias significativas entre las características basales de ambos grupos.	Las diferencias entre las tasas de embarazo químico y clínico en los grupos de intervención y control (53,06% vs. 27,08%; 44,89% vs. 16,66%, respectivamente) fueron estadísticamente significativas.	2020
Allahveisi y colaboradores (2020) (17)	50 mujeres con FIR sometidas a TEC. Se dividieron en dos grupos, control (n=25), y de intervención (se les administraba PRP, n=25)	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de embarazo químico y clínico del grupo control vs. intervención (36% vs. 28%; 24% vs. 28%, respectivamente).	2020

6. DISCUSIÓN

A la luz de lo dispuesto a lo largo del presente documento, las patologías ováricas que suponen una respuesta subóptima a la estimulación ovárica, así como las que conllevan repeticiones de fallos de implantación, tienen, actualmente poca solución, más allá de la repetición de ciclos de reproducción hasta conseguir el resultado deseado: un recién nacido vivo sano en casa. Por su parte, los tratamientos para los FIR, además de ser limitados, no están estandarizados. Esto se debe al desconocimiento de la etiología de esta condición. Ello comporta, como ya se ha mencionado, la reiteración de ciclos de reproducción hasta llegar al éxito. Es de considerar que un caso con problema de FIR implica mayores costes a nivel tanto económico como psicológico, al punto de que algunos pacientes cesan de su deseo reproductivo al no poder seguir haciendo frente económicamente a los costosos tratamientos de reproducción asistida o hallarse exhaustos psicológicamente. Por otro lado, los casos de insuficiencia ovárica que implican BR, así como la edad materna avanzada, conllevan, en algunos casos, la aceptación de la ovodonación como método alternativo y último en caso de querer en todo caso satisfacer el deseo reproductivo, no sin un sentimiento de resignación.

La terapia con PRP ya ha demostrado grandes resultados en numerosos contextos de la medicina, como tratamiento ante la osteoartritis, la alopecia, oftalmología y medicina regenerativa. El éxito del PRP en estos ámbitos, junto con la necesidad de encontrar alternativas a los problemas anteriormente descritos y de ampliar el abanico de opciones a las que recurrir sin tener que abordar la donación de ovocitos, han llevado a los investigadores a estudiar su efecto en el manejo de la insuficiencia ovárica y BR, edad materna avanzada y casos de FIR. Si bien es cierto que gran cantidad de estudios tienen buenos resultados, mejorando las tasas de embarazo clínico, embarazo llevado a término y/o restaurando los valores hormonales de FSH, estradiol, AMH, etc, también se dan casos de resultados que no reflejan una mejoría de dichas tasas y otros en los que, a pesar de encontrarse tasas más elevadas, no tienen significancia estadística (*tabla 4, tabla 5*). Es curioso que, al analizar la literatura disponible, actualmente es posible advertir resultados muy dispares incluso entre estudios muy similares. Este es el caso de las investigaciones realizadas por Tehraninejad y colaboradores (15) y Nazari y colaboradores (16) (*tabla 5*), donde los pacientes involucrados padecían RIF y se

sometieron a instilación intrauterina de PRP y a una posterior transferencia embrionaria de embriones descongelados. En la *tabla 5* se puede observar que los grupos de estudio fueron análogos en ambas investigaciones en tanto que a número de pacientes y características basales se refiere. Sin embargo, Nazari y colaboradores encontraron una mejora significativa en las tasas de embarazo bioquímico y clínico anteriores y posteriores a la infiltración intrauterina de PRP, al contrario que Tehraninejad y sus colegas. Surge entonces la necesidad imperiosa de un mayor esfuerzo científico enfocado en elevar el número de análisis en curso, especialmente estudios controlados aleatorizados (ECAs), con un tamaño muestral que permita sacar conclusiones representativas, con el fin de llevar (o no) la terapia con PRP a la aplicación clínica como método alternativo y no como terapia experimental.

En relación con el FIR, al discutir sobre la validez real o no de un método clínico en base a resultados de diferentes estudios, tiene gran significación la exclusión de factores externos, como es la carga cromosómica embrionaria. Así, es muy importante que, al realizar una investigación, ésta lleve incluido un análisis cromosómico de los embriones obtenidos en ciclos previos a la instilación de PRP y los logrados en ciclos posteriores al tratamiento, con el fin de excluir el factor aneuploidía embrionaria como posible desencadenante del fallo del embarazo. Otra forma de eliminar la influencia del factor calidad embrionaria en un estudio cuyo objetivo es analizar los efectos beneficiosos o no del PRP sobre las tasas de implantación, embarazo bioquímico, embarazo clínico, etc. es el empleo de embriones donados. De este modo, las tasas de embarazo resultantes serán las correspondientes a un ciclo de reproducción sin instilación de PRP y a un ciclo con intervención de PRP, asignando las diferencias (si las hay) a la introducción de la técnica en el ciclo. Asimismo, no se deben comparar tasas de embarazo entre mujeres que han logrado una gestación de forma espontánea y pacientes cuyas transferencias sean de embriones congelados y descongelados. Es de vital importancia eliminar este sesgo de error, para garantizar que la tasa de embarazo no se encuentra limitada o influenciada por una distinta forma de proceder, en este caso, una vitrificación. Esta cuestión se puede y debe extender a todos los parámetros influyentes en las tasas de embarazo, como pueden ser el grosor endometrial, receptividad del endometrio, calidades y valores de la muestra seminal, etc., con vistas a realizar una comparación exhaustiva y precisa entre tasas influenciadas exclusivamente por el uso del PRP.

Diversos estudios reflejan diferentes resultados, algo que puede suscitar algo de duda. Ante esto, es conveniente considerar que, al tratarse de una técnica experimental, actualmente no se han definido criterios de inclusión y exclusión de las mujeres a las que esta técnica puede realmente servirles de apoyo en su camino hacia la consecución de un embarazo y, en último término, un recién nacido vivo sano en casa. Consecuentemente, es posible que muchas de las diferencias entre los resultados de diferentes estudios se deban a que se están realizando en mujeres que quizá no deberían someterse a esta técnica y, por tanto, den lugar a resultados que difieren de lo esperado. Desde la misma perspectiva, es conveniente y toma una grandísima relevancia la consideración de ciertas categorías clínicas que no deberían participar de esta técnica, como son las pacientes que tienen patologías tales como trombocitopenia, aquellas sujetas a medicaciones que incluyan anticoagulantes o las que sufran cánceres hematopoyéticos, entre otras afecciones.

En referencia a otra cuestión, si bien el PRP podría influir en la resolución exitosa de los casos de FIR, la realidad podría no ser la misma para las insuficiencias ováricas y edades maternas avanzadas. Los diferentes análisis indican que la instilación intraovárica de PRP suscita el rescate y desarrollo de folículos en estadio preantral. Este suceso aporta ventajas en el caso de la estimulación de pacientes con insuficiencia ovárica o edad materna avanzada, donde el número de folículos obtenidos se encuentra disminuido, con ello, las posibilidades de conseguir un embrión y, en última instancia, un recién nacido vivo sano en casa, objetivo último de todo tratamiento de reproducción asistida. Si a esto le añadimos la afirmación de la existencia de OSC ováricas por parte de algunos análisis, y el potencial que se le ha asignado para diferenciarse en ovocitos cuando se encuentran en un ambiente adecuado (este podría ser el suscitado por la acción del PRP) se abre la posibilidad de solucionar, quizá no total, pero sí parcialmente, la problemática que suscita la BR en estas pacientes. Sin embargo, por el momento no se ha encontrado la vinculación molecular directa de alguno de los componentes de este concentrado con la reactivación de las OSC en su camino hacia la conversión a ovocito, pero, de demostrarse, el PRP podría ser responsable de la reactivación de la foliculogénesis, así como de devolver la funcionalidad a las OSC, logrando, en último término, un mayor acopio de folículos que pueden ser usados en tratamientos de TRA. Indistintamente, sólo el mero hecho de aumentar la cantidad de folículos disponibles ejerce una mejoría en la probabilidad de

encontrar un embrión cromosómicamente sano si la totalidad de embriones a analizar es mayor, cuestión que cobra especial relevancia cuando la paciente es una mujer de edad materna avanzada.

Sin embargo, en reproducción asistida no es importante solo la cantidad, sino también la calidad. En la actualidad, hay algunos estudios que apuntan a que la instilación de PRP podría incluso mejorar la calidad de los ovocitos y hasta tener un factor protector frente a agentes gonadotóxicos. Concretamente, en el estudio publicado por Atkinson y colaboradores en 2021 (6), además de demostrar que la infusión intraovárica de PRP mejora la cantidad de ovocitos obtenidos y la angiogénesis ovárica, se obtuvieron resultados esperanzadores acerca de la protección folicular frente a la atresia en respuesta a un agente gonadotóxico como es el diepóxido 4-vinilciclohexeno. De este modo, es posible que la infiltración de PRP no sólo incite el desarrollo de más folículos, sino que mejore la calidad de estos. En el futuro se espera que más investigaciones eliminen la orientación dubitativa de las presentes afirmaciones.

Ciertas consideraciones hay que tener en cuenta al analizar la bibliografía disponible y los datos que ahí se hallan con relación a la metodología de instilación endometrial de PRP. Es de observar que las transferencias embrionarias documentadas posteriores a infiltraciones uterinas de PRP siempre son de embriones congelados y descongelados. Al reflexionar sobre esta cuestión, se plantea la duda de si, con este tratamiento, se podrían realizar transferencias embrionarias en fresco. Los análisis consultados no abarcan esta cuestión pero, ante esto, hay que tener en cuenta la utilización de gonadotropina coriónica humana (hCG) como desencadenante ovulatorio, y las grandes concentraciones de VEGF presentes en el PRP. Es conocido por la comunidad científica del ámbito reproductivo que el VEGF es uno de los principales responsables del síndrome de hiperestimulación ovárica, y su activación es mediada por la hCG. En este punto, se podría tener una respuesta a la pregunta planteada, si bien es cierto que ningún artículo lo define. Por otro lado, las revisiones y estudios consultados que versan sobre instilaciones uterinas juegan con diferentes protocolos de administración, pasando de 1 instilación 48 horas antes a la transferencia embrionaria a 3 instilaciones separadas 2 días entre sí, pero realizando la última con 72 horas de antelación a la transferencia. Sin embargo, durante el análisis de los diferentes estudios y la redacción del presente documento, no se han encontrado los resultados de las investigaciones que utilizan esta última metodología, pero sería

interesante conocerlos para poder comparar entre distintas formas de proceder, y consultar cuál de ellas es la óptima.

Otra de las ventajas sobre la que reflexionar con relación a la infiltración de PRP a nivel tanto ovárico como endometrial, es su origen indiscutiblemente autólogo. Tal y como se ha indicado, la fuente del PRP es la sangre periférica de la propia paciente. Este hecho tan simple brinda una ventaja enorme frente a cualquier otro tratamiento al disminuir casi a la nulidad la probabilidad de contracción de una enfermedad infecciosa, así como la eliminación, en gran medida, de los rechazos inmunológicos. Además, hasta el momento, no se han reportado efectos adversos a corto o largo plazo más allá de dolor local, irritación o hinchazón en los lugares colindantes a la inyección del PRP (en el caso, por tanto, de la infiltración a nivel ovárico).

A la seguridad de esta técnica por su naturaleza autóloga se le contrapone el interrogante sobre si la instilación de PRP podría suponer un elemento inductor de la proliferación celular maligna y consecuente aparición de cáncer. Esta hipótesis se basa en el hecho demostrado y ya definido en el presente escrito de que el PRP induce la liberación de enormes concentraciones de factores de crecimiento que apoyan la proliferación y diferenciación celular, junto con la presencia de células madre en el tejido ovárico. Esta cuestión ya se la planteaban Sills y Wood en 2019 (10), dejándola sin respuesta. Si bien es cierto que, recientemente, se viene usando el PRP en pacientes cancerosos en tumores como el de mama, reportando menores complicaciones en el proceso de lucha contra el cáncer, también lo es que no se han reportado estudios cuyo objetivo sea la cuantificación del riesgo potencial al que un paciente sano en términos cancerosos se expone al involucrarse en terapia con PRP a nivel ovárico y/o endometrial. Dar respuesta a esta cuestión cuanto antes toma una importancia capital.

7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

La introducción del PRP en medicina reproductiva podría suponer un punto de inflexión en el abordaje de casos clínicos en los que la paciente tiene una edad materna avanzada, baja reserva o respuesta, fallo ovárico o FIR. En el presente, la comunidad científica se encuentra inmersa en pleno proceso de investigación, recabando resultados en distintos grupos de mujeres y comparando los mismos.

El evento principal necesario para que se desencadenen todos los procesos atribuidos al PRP (estos son, proliferación celular, quimiotaxis, angiogénesis, regulación del desarrollo folicular y rescate así de folículos, entre otros), es una elevada liberación de factores de crecimiento en respuesta a la activación plaquetaria. Todo ello, en conjunto, conduce al acopio de un mayor número folicular y de una correcta modulación de la implantación embrionaria.

De demostrarse los efectos beneficiosos del PRP, esta técnica supondría una solución o, al menos, la necesidad de un menor esfuerzo por parte del equipo clínico y de las pacientes para lograr el éxito reproductivo último: un recién nacido vivo sano en casa.

La presente revisión se ha centrado en el empleo del PRP en las mujeres con BR (baja reserva, fallo ovárico precoz, menopausia, perimenopausia y edad materna avanzada) y problemas de FIR. Sin embargo, con todas sus propiedades bajo la lupa, actualmente también se le está prestando atención a otros posibles usos en el ámbito de la medicina reproductiva: endometrio refractario, endometritis crónica o síndrome de ovario poliquístico. Para más información con relación a sus resultados, se adjuntan los estudios de Lin y Sun (12), Sfakianoudis y colaboradores (5), Russell y sus colegas (18); Kim y compañeros (19) y Seyyed Anvari y colaboradores (20).

El ambiente que rodea todas las investigaciones, así como los resultados positivos de muchas de ellas, hacen que la comunidad científica sea optimista con respecto al futuro de esta técnica, ya no solo para el tratamiento de las categorías patológicas tratadas a lo largo de la presente revisión, sino para el manejo de estas últimas nombradas. Sin embargo, los estudios con no tan buenas conclusiones merecen la desconfianza de una gran parte de los clínicos. Consecuentemente, para su implantación clínica (o no) como técnica estándar es vital la realización de un gran número de estudios controlados

aleatorizados y el análisis de sus resultados. Hasta entonces, su uso continuará bajo el prisma de técnica experimental.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sfakianoudis, K., Simopoulou, M., Grigoriadis, S., Pantou, A., Tsioulou, P., Maziotis, E., Rapani, A., Giannelou, P., Nitsos, N., Kokkali, G., Koutsilieris, M., & Pantos, K. *J Clin Med* [Internet]. 2020 [Consultado 7 Jun 2022]; 9(6): 1809. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7355907/>.
2. Melo, P., Navarro, C., Jones, C., Coward, K., & Coleman, L. *J Assisted Reprod Genet* [Internet]. 2020 [Consultado 14 Jun 2020]; 37(4): 855-863. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7183031/>.
3. Hajipour, H., Farzadi, L., Latifi, Z., Keyhanvar, N., Navali, N., Fattahi, A., Nouri, M., & Dittrich, R. *Syst Biol Reprod Med* [Internet]. 2021 [Consultado 10 Jun 2022]; 67(3): 177-188. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19396368.2020.1862357>.
4. Recomendaciones para el manejo del fallo de implantación recurrente (FIR). Guías de recomendación de la Sociedad Española de Fertilidad. España: Junta Directiva de la SEF (2018-2022); 2022.
5. Sfakianoudis, K., Simopoulou, M., Nitsos, N., Lazaros, L., Rapani, A., Pantou, A., Koutsilieris, M., Nikas, Y., & Pantos, K. *In vivo* [Internet]. 2019 [Consultado 17 Jun 2022]; 33(2): 515-521. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6506282/>.
6. Atkinson, L., Martin, F., & Sturmey, R. G. *Hum Reprod* [Internet]. 2021 [Consultado 10 Jun 2022]; 36(7): 1737- 1750. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8366566/>.
7. Cakiroglu, Y., Saltik, A., Yuceturk, A., Karaosmanoglu, O., Kopuk, SY, Scott, RT, Tiras, B. y Seli, E. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2020 [Consultado 14 Jun

- 2022]; 12(11): 10211-10222. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7346073/>.
8. Niikura, Y., Niikura, T., & Tilly, J. L. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2009 [Consultado 5 Ago 2022]; 1(12): 971–978. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20157580/>.
9. Cakiroglu, Y., Yuceturk, A., Karaosmanoglu, O., Kopuk, S. Y., Korun, Z., Herlihy, N., Scott, R. T., Tiras, B., & Seli, E. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2022 [Consultado 6 Jun 2022]; 14(6): 2513-2523. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9004561/>.
10. Sills, E. S., & Wood, S. H. *Biosci Rep* [Internet]. 2019 [Consultado 22 Jun 2022]; 39(6): BSR20190805. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6549090/>.
11. Sak, M. E., Gul, T., Evsen, M. S., Soydinc, H. E., Sak, S., Ozler, A., & Alabalik, U. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2013 [Consultado 5 Ago 2022]; 17(3), 398–402. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23426545/>.
12. Lin, Y., Qi, J., & Sun, Y. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 [Consultado 15 Jun 2022]; 12: 707584. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8558624/>.
13. Zamaniyan, M., Peyvandi, S., Heidaryan Gorji, H., Moradi, S., Jamal, J., Yahya Poor Aghmashhadi, F., & Hossein Mohammadi, M. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2021 [Consultado 25 Jun 2022]; 37(2): 141- 145. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32363968/>.
14. Tremellen, K., & Pacella-Ince, L. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* [Internet]. 2022 [Consultado 12 Jul 2022]; 1-6. Disponible en: <https://doi-org.ezproxy.universidadeuropea.es/10.1111/ajo.13578>.

15. Tehraninejad, E. S., Kashani, N. G., Hosseini, A., & Tarafdari, A. J. *Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2021 [Consultado 19 Jun 2022]; 47(1): 147-151. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jog.14445>.
16. Nazari, L., Salehpour, S., Hosseini, M. S., & Hashemi Moghanjoughi, P. *Hum Fertil (Camb)* [Internet]. 2020 [Consultado 17 Jun 2022]; 23(3): 209-213. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30714427/>.
17. Allahveisi, A., Seyedoshohadaei, F., Rezaei, M., Bazrafshan, N., & Rahimi, K. *Heliyon* [Internet]. 2020 [Consultado 21 Jun 2022]; 6(3): e03577. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7075971/>.
18. Russell, S. J., Kwok, Y., Nguyen, T., & Librach, C. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2022 [Consultado 15 Jun 2022]; 39 (6): 1350-1312. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9068225/>.
19. Kim, H., Shin, J. E., Koo, H. S., Kwon, H., Choi, D. H., & Kim, J. H. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2019 [Consultado 10 Jun 2022]; 10: 61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6382681/>.
20. Seyyed Anvari, S., Dehgan, G. H., & Razi, M. *Cell J* [Internet]. 2019. [Consultado 1 Jul 2022]; 21(3): 243-252. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6582424/>.