

## Strategies to manage refractory endometrium: state of the art in 2016

Nombre revisor: Maria Belén Acevedo Martín.  
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

### ARTÍCULO ORIGINAL

JA Garcia Velasco; . Acevedo Martín; C. Alvarez; M. Alvarez; J. Bellver; J. Fontes; J. Landeras; D. Manau; F. Martinez; E. Muñoz; A. Robles. L. Rodriguez Tabernero. Strategies to manage refractory endometrium: state of the art in 2016. *Reprod Biomed Online*. 2016 May;32(5):474-89.

PMID: 26947451

### RESUMEN DEL ARTÍCULO

La definición de endometrio refractario ha sido ampliamente evaluada. Podría definirse como aquel que presenta un grosor < 7 mm, aunque hay descritos embarazos con endometrios incluso de < 5mm. Parece que los endometrios hipoecogénicos asocian mayor tasa de gestación que los iso e hiperecogénicos. La valoración de la irrigación endometrial mediante ecografía Doppler ha tenido poco éxito en la predicción de la implantación embrionaria. La importancia del endometrio refractario menor de 6 mm radica en el descenso en la tasa de gestación clínica que se estima en torno a un 8,5 % según algunos autores (Dix et Check, 2010).

Por tanto, podríamos hablar de endometrio refractario cuando el endometrio mide < 7 mm (0,6-0,8% mujeres infértiles) y/o existen adherencias uterinas o síndrome de Asherman (2%).

#### Causas:

- Idiopático
- Cirugía: dilatación y legrado; ablación parcial, miomectomía, post-Strassman, ...
- Radioterapia
- Infecciones
- Malformaciones

### ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO MÉDICO

#### Altas dosis de Estradiol

No hay superioridad de unas pautas respecto a otras.

No hay diferencias relevantes en cuanto al tipo de estrógeno utilizado (Lignieres et al, 1986).

No es necesario simular el ciclo natural con dosis crecientes progresivas (Coughlan et al 2014), sino que se puede comenzar con dosis altas de 6-8 mg al día desde día 1, siempre que la tolerancia al fármaco lo permita.

Generalmente, 2mg son suficiente para bloquear el eje HPT-HF-ovario. No se necesitan análogos por lo que no es necesario utilizar análogos de la GnRH en fase lútea que puede comprometer la proliferación e irrigación endometrial.

La estimulación estrogénica endógena en ciclo estimulado o natural no ha demostrado superioridad frente al estrógeno exógeno (Shen, 2013; Coyghlan, 2014).

No hay diferencias entre las distintas vías de administración: oral, transdérmica, parenteral (Fanchin, 2001).

#### Pauta:

2º -8 día ciclo: 2mg/día

9º-10º: 4 mg/día

A partir del 11º: 6 mg/día.

#### Sildenafil

Inhibidor selectivo de la 5 fosfodiesterasa que incrementa el efecto vasodilatador del óxido nítrico reduciendo la degradación del GMPc. Sher et al en 2000 sugieren que dosis de 25 mg/6h vía vaginal administrados durante la fase proliferativa hasta el día de la administración de HCG o del día 1-14 de preparación endometrial con estrógenos mejora el flujo sanguíneo y el grosor del endometrio, consiguiendo aumentar el grosor endometrial

Otros autores apuntan a que puede reducir también la actividad NK y ser útil en pacientes con abortos de repetición.

Zinger en 2006 describen 2 casos con síndrome de Asherman con aumento del grosor del endometrio y gestación.

**Pauta:**

25 mg/6h en fase proliferativa via vaginalol

#### Pentoxifilina y Vitamina E

La pentoxifilina es un derivado sintético de la metilxantina con efecto vasodilatador y reduce la viscosidad sanguínea. La vitamina E es un potente antioxidante. Hay descritos aumento del grosor endometrial y flujo sanguíneo en pacientes con antecedentes de irradiación pélvica después de 12 m de tto (Letur-Kornich, 2003)

**Pauta:**

800 mg pentoxifilina + 1000 UI vitamina D al día durante 6-8 meses hasta el día de la transferencia embrionaria.

#### HCG subcutánea en fase proliferativa

Basado en la presencia de receptores de HCG endometriales (Papanilolau 2013)

**Pauta:**

150 UI HCG sc comenzando el día 8-9 de la administración de estrógenos durante 7 días

#### Aspirina a dosis baja

Reduce la inflamación, mejora el flujo sanguíneo y reduce la contractilidad uterina.

**Pauta:**

Dosis de 100 mg al día

Poca evidencia a favor en el grosor y flujo sanguíneo endometrial

#### G-CSF

Induce la regeneración de células endometriales mediante la movilización de células madre, aumenta el grosor endometrial y favorece la diferenciación endometrial

**Pauta:** 30 UI G-CSF intrauterina 6-12 h antes de la inyección de HCG. Si el día de la punción el endometrio mide < 7 mm se repite la dosis.

#### Análogos de la GnRH

**Pauta:** 0,1 ml Triptorelina el día de la punción ovárica, el día de la transferencia embrionaria y 3 días después.

Mejora la tasa de implantación y embarazo según algunos ( Qublan eta l 2008) autores, pero esto no ha sido avalado por otros estudios.

#### L- Arginina

Aminoácido esencial que mejora el flujo vascular y activa el sistema inmune, útil en caso de disfunción endometrial asociado a baja producción de óxido. Aumenta el grosor endometrial > 8 mm en 67% según Takasaki (2010)

nítrico. **Pauta:** 6 mg/día

### ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

#### Histeroscopia

Revela patología uterina entre el 18-50% de las pacientes estériles tengan o no previamente historia de fallo de implantación recurrente. Además la dilatación cervical facilitará la transferencia embrionaria y las lesiones mecánicas, por biopsia o raspado mejorarán la receptividad endometrial según algunos autores.

En caso de adherencias uterinas, se realizará adhesiolisis. Para evitar recurrencias hay diferentes

estrategias: DIU, balón intrauterino, terapia hormonal, G-CSF,...

Debe realizarse biopsia y estudio microbiológico por si existen antecedentes de endometritis crónica: En el caso de hallazgos infecciosos, el tratamiento antibiótico mejora los resultados posteriores de implantación; si no se conoce el agente causal el antibiótico más aceptado es la doxiciclina oral 100 mg/12 h 14 días y si alérgica, azitromicina y si se conoce el agente causal, tratar según antibiograma

#### UTERO SUBRROGADO

#### TRASPLANTE UTERINO

#### CONCLUSIONES

No existe evidencia sólida de superioridad de una estrategia con respecto a las otras. Al mismo tiempo la falta de evidencia no quiere decir que alguno de los tratamientos puedan ser favorable a pacientes seleccionadas de forma individual según su patología.

Parece que la histeroscopia para evaluar la cavidad uterina en estas pacientes es prioritaria.

Efecto dudoso: AAS, vitamina E, pentoxifilina, sildenafil, plasma rico en plaquetas intrauterino, HCG sistémico, ...

Existen opciones con un futuro prometedor como el trasplante uterino y stem cells.