

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo "Efecto del sildenafil vaginal en el resultado de los ciclos de reproducción asistida en pacientes con fallos repetidos de implantación: estudio placebo-control randomizado."

Nombre revisor: Belén Acevedo Martín. Fundación Jiménez Díaz

1.- Artículo Original:

The effect of vaginal sildenafil on the outcome of assisted reproductive technology cycles in patients with repeated implantation failures: a randomized placebo-controlled trial.

Ashraf Moini, M.D.^{1, 2, 3}, Fatemeh Zafarani, M.Sc.⁴, Nadia Jahangiri, M.Sc.¹, Shahideh Jahanian Sadatmahalleh, Ph.D.⁵, Journal of Fertility and Sterility Vol 13, No 4, January-March 2020, Pages: 289-295

2.- Resumen del artículo

2.1- Introducción

El objetivo de este artículo es investigar los efectos del sildenafil vaginal en pacientes con al menos dos intentos fallidos de FIV/ICSI. Se trata de un estudio aleatorizado controlado con placebo, en el que se incluyen 66 mujeres infértiles de edad menor o igual a 38 años, con reserva ovárica normal y grosor endometrial menor de 7 mm en ciclos previos con aspecto endometrial normal por histeroscopia, histerosonografía o histerosalpingografía. Se subclasifican en 3 grupos de pacientes: grupo de sildenafil vaginal 100 mg/día, grupo de placebo/sildenafil vaginal 100 mg/día y grupo de placebo vaginal.

Se realizó ecografía doppler el día 14 del ciclo anterior para valorar el endometrio, su patrón, grosor y vascularización.

Se evaluaba la tasa de implantación, tasa de embarazo bioquímico y clínico. No se hallaron diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto al grosor endometrial. Se encontraron diferencias clínicamente significativas en la tasa de embarazo químico en mujeres que recibieron sildenafil, solo o en

combinación. Sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo por el pequeño tamaño muestral. La tasa de implantación fue mayor en el grupo de sildenafil/placebo que en los otros dos y la tasa de aborto fue similar en todos los grupos.

Por tanto, el sildenafil vaginal, podría mejorar las tasas de embarazo químico en pacientes con fallo repetido de FIV. Se recomiendan más ensayos clínicos aleatorios que usen sildenafil oral o vaginal con un tamaño de muestra mayor.

2.2- Metodología:

La implantación exitosa de un embrión requiere una respuesta receptiva endometrial, un embrión de buena calidad y una sincronización embrión-endometrio adecuada en todas las especies. Un endometrio adecuadamente engrosado es un factor crucial para la implantación de embriones y puede predecir el resultado del embarazo con alta sensibilidad y especificidad. Además, varios estudios han reportado una correlación positiva significativa entre una triple línea endometrial engrosada a partir de 7 mm (preferiblemente > 9 mm) y la tasa de embarazo

A pesar de los avances significativos en los protocolos de estimulación ovárica, el tratamiento del endometrio insuficiente, que no responde sigue siendo un desafío en los ciclos de reproducción asistida, que generalmente da como resultado la cancelación del ciclo o el fallo de implantación repetida.

Hay una fuerte evidencia de que el grosor endometrial tiene relación con el flujo sanguíneo endometrial. Se ha probado diferentes opciones de tratamiento, como dosis bajas de aspirina, administración de estradiol y terapia con gonadotropinas, dosis bajas de gonadotropina coriónica humana (hCG), vitamina E, pentoxifilina, L-arginina, soporte de fase lútea con agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) intrauterino, sildenafil vaginal y aplicación reciente de células madre, con resultados diversos.

El citrato de sildenafil (Viagra®, Pfizer) es un 5-fosfodiéster-inhibidor que aumenta la relajación del músculo liso y la vasodilatación al prevenir la descomposición de GMP cíclico. El citrato de sildenafil potencia el flujo sanguíneo uterino y junto con los estrógenos, favorece la proliferación del endometrio y la vasodilatación al prevenir la descomposición de GMP cíclico. El citrato de sildenafil potencia el flujo sanguíneo uterino y junto con los estrógenos, favorece la proliferación del endometrio.

Se ha informado que el sildenafil vaginal reduce significativamente la actividad de las células natural killer periféricas (células NK) y mejora la tasa de embarazo en mujeres con historia de abortos involuntarios recurrentes. Aunque

el mecanismo de influencia del sildenafil en la actividad de las células NK no está claro, parece que la mejora del flujo sanguíneo uterino tiene una influencia efectiva en el endometrio local. Sin embargo, los efectos adversos que incluyen infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares han de ser considerados.

Los criterios de inclusión de las pacientes fueron:

- Reserva ovárica normal (AMH >1,5 ng/ml)
- FSH <10 mUI/ml
- Dos FIV/ICSI anteriores consecutivas fallidas con al menos una transferencia de dos embriones de buen calidad frescos o congelados y descongelados
- Espesor endometrial < 7 mm en todos los intentos anteriores de FIV/ICSI con aspecto endometrial normal según la histerosonografía, histerosalpingografía o histeroscopia.

Las pacientes fueron excluidas si tenían antecedentes de miomectomía o el síndrome de Asherman

En cuanto al ciclo de tratamiento de FIV, las pacientes fueron aleatoriamente asignadas a tres grupos:

- Grupo A: el sildenafil (supositorios vaginales, 100 mg / día se administró desde el primer día de la estimulación ovárica controlada (EOC) hasta el día de la recuperación de los ovocitos.
- Grupo B, el placebo (supositorios vaginales) se inició desde el primer día de la EOC hasta 2 días antes de la inyección de hCG, después se administraban supositorios vaginales de sildenafil y se continuaban hasta el día de la recuperación de ovocitos
- Grupo C, se administró placebo desde el primer día de la EOC hasta el día de la recuperación de los ovocitos.

Se midieron el grosor endometrial, el patrón, índice de pulsatilidad (PI) e índice de resistencia (RI) en el día de la administración de hCG y se compararon con los datos obtenidos en el ciclo anterior sin citrato de sildenafil.

Los ovocitos fueron recuperados 36 horas más tarde a través de aspiración con aguja transvaginal guiada por ecografía. La transferencia de embriones se realizó a las 48 horas. Se usó progesterona intravaginal (400 mg, dos veces al día) para soporte lúteo y mantenido hasta la prueba de embarazo. Los niveles séricos de hCG se midieron en el día 14 después de la recuperación de ovocitos. La confirmación del embarazo se realizó a las 4-6 semanas después de la transferencia de embriones por ecografía

2.3- Resultados:

No hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio en cuanto a características generales. El grosor endometrial y los patrones después de las intervenciones no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos de estudio. La tasa de implantación no fue estadísticamente significativa en los tres grupos ($P = 0.290$). Las tasas de embarazo clínico fueron 33.3 (sildenafil), 33.3 (sildenafil + placebo) y 17.6 (placebo). Aunque las tasas de embarazo clínico variaron entre los grupos de intervención, no fueron estadísticamente diferentes. La administración vaginal de sildenafil no tuvo efectos adversos en los pacientes durante el estudio.

La importancia del patrón endometrial como predictor del resultado del ciclo de tratamiento en pacientes tratados con FIV está bien documentada. Además, la calidad endometrial también es un factor importante para la implantación exitosa del feto. El grosor endometrial aumenta con las altas tasas de embarazo; sin embargo, las tasas de embarazo no son predecibles solo en función del grosor endometrial. El flujo sanguíneo arterial uterino parece afectar el crecimiento endometrial y al resultado del embarazo. Los estudios han demostrado que el sildenafil aumenta la vascularización por sus efectos sobre los músculos lisos de las arterias. Según los resultados de algunos estudios, el uso de sildenafil durante la fase proliferativa del ciclo mejora el flujo sanguíneo uterino y el crecimiento endometrial, y da como resultado una mayor tasa de implantación y embarazo en pacientes con falla repetida de FIV y síndrome de Asherman. También se ha demostrado que la administración de sildenafil (50 mg por vía intravenosa) en un modelo animal esterilizado (oveja) exacerba el flujo uterino. Varios estudios han demostrado una correlación entre el "endometrio delgado" y las bajas tasas de implantación. Los resultados del estudio actual mostraron un aumento del grosor endometrial en los tres grupos el día de la inyección de hCG, pero el aumento no fue estadísticamente significativo.

Los resultados de estudios previos han demostrado que el citrato de sildenafil (vaginal u oral solo o con estradiol) es significativamente efectivo para mejorar el grosor endometrial. En otro estudio, informaron que el sildenafil vaginal (25 mg, 4 veces por día) mejoró el grosor endometrial (≥ 9 mm) en el 70% de las pacientes. En un estudio prospectivo, Takasaki et al. compararon los efectos de la vitamina E vaginal, la L-arginina y el citrato de sildenafil vaginal sobre el grosor endometrial en pacientes con un grosor endometrial inferior a 8 mm y resistencia arterial derecha en sus vasos radiales ($RA-RI \geq 0.81$). Los resultados mostraron que la vitamina E, la L-arginina y el citrato de sildenafil mejoraron

significativamente el AR-RI y el grosor endometrial en estos pacientes; sin embargo, la mejora en el grosor endometrial en pacientes tratados con citrato de sildenafil fue mayor que en los otros dos grupos. Varios estudios mostraron que el sildenafil vaginal mejoró significativamente el grosor endometrial en pacientes con antecedentes de grosor endometrial deficiente en los ciclos anteriores. Jerzak y col. informaron que el grosor endometrial aumentó significativamente después de la administración de sildenafil oral (25 mg, 4 veces por día) en mujeres con antecedentes de aborto. Dehghani Firouzabadi y col. recomendaron la administración oral de sildenafil como una solución apropiada para mejorar el grosor endometrial en pacientes con ciclos fallidos con endometrio fino. Sus resultados mostraron que el patrón endometrial de triple línea en el grupo de citrato de sildenafil + estradiol fue significativamente mayor que en el grupo de solo estradiol. Fetih y col. informaron que el gel vaginal de sildenafil aumentó significativamente el grosor endometrial y el flujo sanguíneo uterino, y podría mejorar la tasa de embarazo en pacientes con insuficiencia de citrato de clomifeno (CC) debido al endometrio delgado. Los resultados reportados por Chanona et al. mostraron que el uso de sildenafil vaginal en pacientes cuyo grosor endometrial era igual o inferior a 7 mm en los ciclos fallidos de FIV condujo a un aumento en la implantación y el embarazo. Zinger y col. informaron que dos pacientes con antecedentes de legrado e infertilidad secundaria fueron tratados con sildenafil después de eliminar las adherencias mediante cirugía (debido al grosor endometrial delgado en los ciclos anteriores de FIV), y ambas pacientes quedaron embarazadas durante el primer ciclo de administración de sildenafil.

Los aumentos en sus espesores endometriales también se mostraron en la ecografía transvaginal.

Se han ofrecido varias modalidades de tratamiento a pacientes con endometrio "delgado", incluida la estimulación hormonal mediante terapia con estrógenos y gonadotropinas, dosis bajas de hCG, tamoxifeno, L-arginina o sildenafil, vitamina E, pentoxifilina, dosis bajas de aspirina, adhesiolisis histeroscópica, infusión intrauterina de factor de crecimiento como G-CSF, y la reciente aplicación de la medicina regenerativa. A pesar de la gran variedad de tratamiento, la mayoría de las opciones conducen a modificaciones menores en el grosor del endometrio y el embarazo posterior, y cuando esta modalidad falla, las pacientes son eventualmente candidatas para la subrogación uterina. El tratamiento del endometrio delgado sigue siendo un desafío y se requieren investigaciones futuras para aclarar aún más y, de manera ideal, tratar a pacientes con endometrio delgado.

En el presente estudio, las tasas de embarazo clínico y químico en los dos grupos de mujeres que tomaron sildenafil solo y las mujeres que tomaron placebo y el sildenafil mostró un aumento doble en comparación con las mujeres tratadas solo con placebo, pero según el tamaño de la muestra, este aumento no es significativo. Los resultados reportados por Dehghani Firouzabadi en un estudio de 80 pacientes mostraron que la tasa de embarazo químico fue mayor pero no estadísticamente significativo en los pacientes que sildenafil; este hallazgo fue comparable con los resultados de este estudio Sin embargo, AbdelKader Fahmy et al con un tamaño de muestra de 70 pacientes, reportó una mayor tasa de embarazo químico en el grupo de sildenafil. En este estudio, la tasa de embarazo clínico fue mayor en los grupos de sildenafil y sildenafil + placebo que en el grupo placebo, aunque este aumento no fue estadísticamente significativo, clínicamente se demostró que era el doble. Estos resultados fueron comparables con los hallazgos de AbdelKader Fahmy y col. y Kim et al. El estudio de AbdelKader Fahmy y col. informaron un aumento de 2.5 veces en el grupo de sildenafil, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativo. Kim y col. (28) informaron que el uso de sildenafil vaginal junto con estrógenos orales aumentó la tasa de embarazo en dos veces, pero este aumento no fue estadísticamente significativo. Los resultados de un estudio retrospectivo realizado por Margreiter y col. mostraron una mejora significativa en la tasa de implantación, grosor endometrial, embarazo y disminución del aborto en el grupo de pacientes tratado con sildenafil vaginal

3.- Comentarios:

Los resultados de nuestro estudio mostraron una mayor tasa de implantación en las mujeres que tomaron sildenafil y placebo que en los otros dos grupos, que fue coincidente con los resultados de Dehghani Firouzabadi. En el presente estudio, 2 de cada 7 casos de embarazo terminó en aborto en el grupo de sildenafil, 1 de cada 6 casos de embarazo en el grupo de sildenafil + placebo, y 0 de 3 casos de embarazo en el grupo placebo. La tasa de aborto fue insignificante en el grupo de sildenafil. En nuestro estudio, un mayor número de ovocitos MII fueron recuperado en los grupos de sildenafil en comparación con el grupo placebo, que era clínicamente importante; sin embargo, este hallazgo no fue estadísticamente significativo. Solo hay un estudio de Vidal et al. que proporcionó evidencia del beneficio del sildenafil en los primeros días de estimulación ovárica en términos de número ovocitos de

maduros y fecundados. Por lo tanto, se necesita más investigación sobre este tema.

El sildenafil podría posiblemente mejorar las tasas de embarazo bioquímico y clínico en pacientes con fracaso repetido de FIV. Dado que este fue un estudio piloto, recomendamos que los ensayos clínicos deben realizarse en un mayor número de estos pacientes.