

Asociación entre microbiota endometrial y falla en tratamientos de fertilidad asistida: experiencia de nuestro centro.

Association between endometrial microbiota and failure in assisted fertility treatments: experience from our center

Boeykens G.¹, Romero Y. M.², Orsaria R. J.³, Milocco N. S.⁴, Knuttzen R. S.⁵

¹ xxxxxxx

RESUMEN

Pregunta de estudio: ¿Existe una relación entre la disbiosis de la microbiota endometrial y los resultados desfavorables en los tratamientos de reproducción asistida (TRA)?

Respuesta resumida: El 64% de las pacientes con disbiosis endometrial y TRA fallidos lograron resultados positivos en nuevos intentos tras recibir tratamiento antibiótico específico y un régimen probiótico, sugiriendo que corregir la microbiota endometrial de manera personalizada podría ser una estrategia efectiva para mejorar las tasas de éxito en transferencias de embriones, cuya selección es solo morfo-cinética.

Lo que se sabe: Existe una relación entre la disbiosis del tracto reproductor, caracterizada por la disminución de lactobacilos y crecimiento de bacterias patógenas, con diversas patologías. Durante el embarazo una microbiota vaginal saludable se asocia a la ausencia de diversidad bacteriana junto con predominio de *Lactobacillus* spp. Sin embargo, existe una escasez de información respecto de la disbiosis endometrial y el resultado de los TRA.

ABSTRACT

Study question: *Is there a relationship between endometrial microbiota dysbiosis and unfavorable outcomes in assisted reproductive treatments (ART)?*

Summary Answer: *64% of patients with endometrial dysbiosis and failed ART achieved positive outcomes in new attempts after receiving specific antibiotic treatment and a probiotic regimen, suggesting that personalized correction of the endometrial microbiota could be an effective strategy to improve success rates.*

What is known?: *There is a relationship between reproductive tract dysbiosis, characterized by reduced lactobacilli and pathogenic bacterial growth, and several pathologies. During pregnancy, a healthy vaginal microbiota is associated with low bacterial diversity and a predominance of *Lactobacillus* spp. However, there is limited information regarding the impact of endometrial dysbiosis on ART outcomes.*

Study design: *Cross-sectional, observational study*

Materials and Methods: *Nineteen patients from the HAVVA Center for Gynecological*

Diseño del estudio: Transversal, observacional.

Materiales y Métodos: Se seleccionaron 19 pacientes del “Centro de Medicina Ginecológica y Fertilidad HAVVA” en Paraná, Entre Ríos, con más de dos intentos fallidos en TRA; durante el período de agosto de 2022 a abril de 2024. Se analizaron los resultados de los estudios EMMA® y ALICE® (Igenomix) para evaluar la salud endometrial y la presencia de endometritis crónica, respectivamente. Las pacientes con resultados anormales recibieron tratamiento antibiótico específico y probióticos. Se realizó segunda biopsia para constatar respuesta al tratamiento. Se correlacionaron estos resultados con la tasa de embarazo evolutivo en un nuevo ciclo de TRA.

Resultados: El 74% presentó resultados patológicos en al menos un test. Luego de la intervención con antibióticos específicos y probióticos para restaurar la microbiota, el 43% de las pacientes tratadas logró posteriores transferencias exitosas, obteniendo embarazos en curso o recién nacidos vivos.

Limitaciones del estudio: El reducido tamaño de la muestra, la falta de consideración de otros factores o aspectos de la salud reproductiva y el uso único de los test EMMA® y ALICE® como indicadores de salud endometrial. Selección del embrión solo por método de morfo-cinética. No se realizó biopsia embrionaria pre implantatoria (PGT-A).

Palabras clave: Disbiosis endometrial, fertilización asistida, EMMA®, ALICE®, probióticos, antibióticos.

Medicine and Fertility in Paraná, Entre Ríos, with more than two failed ART attempts, were selected between August 2022 and April 2024. The EMMA® and ALICE® tests (Igenomix) were analyzed to assess endometrial health and the presence of chronic endometritis, respectively. Patients with abnormal results received antibiotic and probiotic treatment. These outcomes were then correlated with the evolutionary pregnancy rate in a new ART attempt.

Results: 74% of the patients showed pathological results in at least one test. Following the intervention with specific antibiotics and probiotics to restore the microbiota, 43% of the treated patients achieved subsequent successful embryo transfers, resulting in ongoing pregnancies or live births to date.

Study limitations: The small sample size, the lack of consideration of other factors or aspects of reproductive health, and the exclusive use of the EMMA® and ALICE® tests as sole indicators of endometrial health. Embryo selection was based solely on morphokinetic assessment. Pre-implantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) was not performed.

Keywords: Endometrial dysbiosis, assisted reproduction treatments, EMMA®, ALICE®, probiotics, antibiotics.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los grandes avances logrados en las tecnologías de reproducción asistida (TRA), las tasas de implantación siguen siendo bajas⁽¹⁾. La implantación requiere una interacción recíproca entre el blastocisto y el endometrio, que está sujeta a una ventana de oportunidad muy específica. Este proceso está influenciado por múltiples factores que van desde lo hormonal hasta la integridad del tejido uterino pasando por múltiples factores intermedios⁽²⁾.

En este aspecto, se observó que la microbiota influye significativamente en la inmunidad tanto sistémica como local del tracto reproductivo^(3,4). Los humanos han evolucionado junto a una amplia variedad de microbios. El Proyecto Microbioma Humano reveló que aproximadamente el 9% del microbioma humano total se encuentra en el tracto reproductivo femenino⁽⁵⁾. Históricamente, se creía que los microorganismos solo habitaban la parte inferior del tracto reproductivo, con el cuello uterino actuando como una barrera que mantenía la cavidad uterina estéril. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la microbiota varía gradualmente desde la vagina hasta los ovarios⁽⁶⁾. A su vez, estudios recientes han demostrado la presencia de microbiota de baja biomasa en el útero, sugiriendo que el concepto de un útero estéril debe ser revisado⁽⁷⁾.

Los cambios en la composición normal de la microbiota, ya sea por un desequilibrio o deterioro, pueden tener graves consecuencias para la salud. Se ha encontrado una asociación entre la alteración de la microbiota y diversas patologías, como el síndrome de ovario poliquístico (SOP), la enfermedad inflamatoria intestinal, la endometriosis, psoriasis, la artritis, las enfermedades neuropsiquiátricas e incluso

el cáncer⁽⁸⁾.

Específicamente se vio que la disbiosis en el tracto reproductivo, caracterizada por la disminución de lactobacilos y el crecimiento excesivo de bacterias patógenas como *Gardnerella*, *Prevotella* y *Bacteroides*, entre otros puede dañar la barrera epitelial y mucosa, incrementando el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica, endometritis e infertilidad⁽⁸⁾. Por otro lado, la presencia de estos patógenos colonizando el útero actúan como estimulantes continuos del sistema inmune local favoreciendo un estado de inflamación crónica de bajo grado lo cual podría generar un microambiente no propicio para la implantación embrionaria⁽⁹⁾.

Investigaciones previas mostraron que la predominancia de *Lactobacillus* spp. (>90%) se asocia con una microbiota vaginal saludable, mientras que los desequilibrios se asocian a distintas patologías⁽¹⁰⁾. Asimismo, durante el inicio de un embarazo evolutivo, se ha observado una ausencia de diversidad bacteriana y una mayor abundancia de *Lactobacillus*⁽¹¹⁾. Mejorar la comprensión de estos factores y determinar su peso en la infertilidad es crucial para aumentar las tasas de éxito en los TRA.

En base a la evidencia, se plantea la hipótesis de que la presencia de una disbiosis endometrial en mujeres sometidas a TRA podría estar afectando negativamente los resultados reproductivos. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es evaluar, en nuestro centro, la relación entre la salud endometrial, determinada mediante los test EMMA® y ALICE®, y las fallas en los TRA, para investigar si la disbiosis endometrial podría contribuir a la infertilidad y cómo su corrección podría mejorar los resultados de los TRA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Experimental

Pacientes: Se incluyeron 19 pacientes de entre 30 a 48 años de edad con más de dos intentos fallidos en tratamientos de reproducción asistida (TRA) en la Centro de Medicina Ginecológica y Fertilidad, HAVVA en Paraná, Entre Ríos, durante el período de agosto de 2022 a abril de 2024.

Recolección de datos: Se realizó una revisión de historias clínicas e informes de las pacientes. Se incluyeron aquellas mujeres que luego de presentar al menos dos TRA fallidos, aceptaron ser sometidas a una biopsia de endometrio para evaluar la salud endometrial y demostrar la presencia de endometritis crónica mediante los test EMMA® y ALICE® respectivamente.

El test Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis (EMMA®; Igenomix) es una herramienta molecular utilizada para determinar si el ambiente microbiano uterino es óptimo en relación con el entorno descrito como favorable para el embarazo según la literatura científica. Este método molecular se basa en la detección y medición de la cantidad de ADN bacteriano presente en la muestra endometrial, determinando si el endometrio presenta una flora bacteriana fisiológica, con un predominio >90% de *Lactobacillus* spp.

El test Analysis of Infectious Chronic Endometritis (ALICE®, Igenomix) es una herramienta de microbiología molecular que se utiliza para diagnosticar la endometritis crónica (EC), al detectar la presencia de ADN de los patógenos bacterianos más comúnmente asociados a esta patología.

La tecnología utilizada para estos propósitos está basada en extracción de ADN seguida de la amplificación y secuenciación específica del gen que codifica para la subunidad 16S del RNA ribosomal en bacterias, lo que permite la asignación

taxonómica y cuantificación relativa de cada bacteria presente en la muestra.

Las pacientes que fueron sometidas a biopsia endometrial, firmaron consentimiento para dicho procedimiento.

Toma de biopsia de endometrio: Con la paciente en posición ginecológica, se realiza asepsia de vagina y cuello uterino con gasa estéril y solución fisiológica para eliminar moco o residuos. Posterior a la colocación del espéculo, se realiza la obtención de una muestra con una cánula de aspiración endometrial. Una vez obtenida la muestra, se conservó la misma, siguiendo las normas del test hasta su retiro.

Análisis de los resultados: Se analizaron los resultados de ambos test y se recopiló la información respecto de la pauta terapéutica implementada en cada caso con el fin de relacionarla con el resultado de posteriores TRA.

RESULTADOS

Se estudiaron 19 pacientes, con una mediana en edad de 40 años, el 74% (14/19) presentaron resultados patológicos en al menos uno de ambos test analizados.

En la Tabla 1 se muestran las características promedio más relevantes de la población de estudio.

Respecto a los resultados del test EMMA®, las especies bacterianas potencialmente patógenas no relacionadas con la endometritis crónica y colonización del tracto reproductivo más comúnmente detectadas fueron *Bifidobacterium* spp. y *Gardnerella vaginalis*, presentes en el 93% de las biopsias, en tanto que, en menor proporción, se identificaron: *Atopobium vaginae*, *Dialister* spp. y *Prevotella* spp., *Haemophilus ducreyi*, *Aerococcus*, *Gemella* y/ o *Parvimonas* (Gráfico 1, a). En todos los casos, se presentó concomitancia de al menos dos o más especies

Tabla 1. Características clínicas y microbiológicas de las pacientes estudiadas (n=19)

Parámetro		
Edad (años)	Mediana (máximo-mínimo)	40 (35-44)
Resultados test EMMA®		
Patológico	% (n)	52,63% (10)
Ausencia de <i>Lactobacillus spp</i>	% (n)	10,53% (2)
Resultados test ALICE®		
Patológico	% (n)	26,32% (5)
Diagnóstico de endometriosis	% (n)	47% (9)

bacterianas, alcanzando en algunos casos la identificación conjunta de hasta seis patógenos diferentes.

Por otro lado, al analizar los resultados del test ALICE® que evalúa la presencia de patógenos del tracto reproductivo relacionados con endometritis crónica, se observó que las especies más frecuentemente encontradas fueron *Ureaplasma urealyticum* y *Streptococcus*, presentes en el 30% de los casos, mientras que *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae* se identificó cada uno en el 20% de los casos (Gráfico 1, b). En este caso lo más común fue la detección de un solo patógeno colonizante.

Cabe mencionar que, independientemente de la presencia de ésta microbiota patológica, la cantidad de ADN de *Lactobacillus spp.* detectada en las distintas muestras endometriales se encontraba mayoritariamente dentro del rango de referencia.

Solo en 2 de los 19 casos analizados se evidenciaron concentraciones de ADN de *Lactobacillus* por debajo de los límites de referencia en ausencia de otro patógeno colonizante.

Por otro lado, debido al creciente interés en la relación entre la endometriosis y la disbiosis intestinal que esta puede llegar a producir, llamativamente se vio como hallazgo de interés que 9 pacientes (47%) tenían un diagnóstico de endometriosis,

pero solo 3 de ellas presentaron resultados patológicos en el test de ALICE®.

En todos los casos en que se detectó una disbiosis endometrial, se instauró un tratamiento antibiótico en función de las bacterias cuyo ADN fue detectado. Este tratamiento tuvo una duración general de 7 días, seguido del uso de probióticos vaginales compuestos por *Lactobacillus*, administrados según el periodo y la dosis establecida por el fabricante del test, con el objetivo de colonizar el tracto reproductivo.

Luego del tratamiento, se esperó un tiempo prudencial y se aconsejó volver a analizar una nueva biopsia para confirmar el restablecimiento de la microbiota endometrial. De las 19 pacientes, 14 realizaron segunda biopsia para corroborar respuesta a tratamiento médico.

En aquellos casos en los que la segunda biopsia mostró una flora dominada por *Lactobacillus* y sin presencia de bacterias patógenas, se inició un nuevo ciclo de transferencia embrionaria. Todas las transferencias fueron post desvitrificación y con embriones sin PGT-a.

Preparación endometrial: 17 beta estradiol 2mg (Ronfase), 3 comprimidos por días durante 8 a 10 días. Ecografía para valorar endometrio; si era mayor a 7 mm y trilaminar se solicitaba dosaje de progesterona rápida. El valor de corte utilizado fue 1.15 ng/ml. Si el valor estaba debajo

de 1.15ng/ml. si iniciaba progesterona vaginal micronizada de 200mg, 1 capsula cada 8 hs.

El día de la transferencia se realizaba nuevo dosaje de progesterona rápida. Si el valor era menor a 9,5ng/ml se suplementaba con progesterona subcutánea 1 x día hasta test de embarazo.

De las 14 pacientes que presentaban una disbiosis endometrial y recibieron tratamiento antibiótico seguido de probióticos cuya segunda biopsia dio normal, el 43% (6/14) lograron tener éxito en posteriores transferencias, obteniendo a la fecha embarazos en curso o recién nacidos vivos con embriones sin selección génica (sin PGT-A).

DISCUSIÓN

En los últimos años, la microbiota endometrial ha emergido como un factor de importancia en la salud reproductiva y el éxito de los tratamientos de fertilización asistida^(9,12). Varios estudios han demostrado que un desequilibrio en la microbiota del tracto reproductivo, conocido como disbiosis, puede influir negativamente en la implantación embrionaria y en el desarrollo del embarazo⁽¹³⁻¹⁵⁾. Moreno y col. analizaron la composición de la microbiota endometrial en una cohorte de 342 pacientes infértiles de tres continentes, y sus resultados sugieren que la composición microbiana en el momento de la concepción está asociada con los resultados reproductivos⁽¹⁶⁾.

Se sabe que, durante una gestación, la microbiota vaginal suele estar dominada por especies de *Lactobacillus*, las cuales juegan un papel fundamental en la protección del tracto reproductivo mediante la producción de ácido láctico y otros compuestos que generan un ambiente poco propicio para la reproducción de

patógenos^(11,17). Sin embargo, existe una escasez de información respecto al impacto de la disbiosis endometrial en los resultados de los tratamientos de fertilización asistida.

Los resultados del presente estudio subrayan la importancia de abordar la disbiosis endometrial la cual puede estar asociada a otras patologías, para mejorar las tasas de éxito en los procedimientos de fertilización asistida.

El 64% de las pacientes que presentaban disbiosis y recibieron tratamiento antibiótico seguido de un régimen de probióticos con *Lactobacillus* lograron embarazos clínicos, lo que destaca la eficacia de esta intervención. Este hallazgo es significativo ya que sugiere que la intervención dirigida a corregir la disbiosis endometrial puede tener un impacto positivo en la fertilidad. De estas pacientes, el 46% alcanzó embarazos a término.

La observación de que la disbiosis endometrial está relacionada con la disminución de lactobacilos y el crecimiento excesivo de bacterias patógenas es consistente con la literatura existente⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Esta disbiosis puede crear un entorno endometrial menos favorable para la implantación y el desarrollo embrionario. La intervención para restaurar una microbiota saludable, predominantemente de *Lactobacillus* spp., parece ser crucial para mejorar los resultados de fertilización asistida^(21,22). Por otra parte, el análisis de los perfiles bacterianos de nuestras pacientes reveló que *Bifidobacterium*spp. y *Gardnerella*vaginalis fueron las especies más comúnmente detectadas, lo que sugiere que estas bacterias podrían tener un rol importante en la infertilidad femenina. Estos resultados coinciden con los observados por Moreno y col. donde el análisis de la microbiota de mujeres infértiles reveló un predominio de

colonización endometrial por los mismos géneros, asociándose significativamente con resultados reproductivos negativos⁽¹⁶⁾.

El tratamiento de la disbiosis endometrial con antibióticos seguido de la administración de probióticos parecería ser una estrategia prometedora. Estudios recientes han reportado mejoras significativas en las tasas de implantación y embarazo clínico en mujeres que recibieron esta combinación terapéutica^(21,23-24). Por otro lado, la endometriosis, ha mostrado tener una posible relación con disrupciones en la microbiota intestinal y vaginal, lo que podría influir en la metabolización de estrógenos y afectar la fertilidad femenina⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Los resultados del test de ALICE® mostraron que *Ureaplasma urealyticum* y *Streptococcus* fueron los patógenos más frecuentemente encontrados en relación con la endometritis crónica. Estos patógenos podrían estar contribuyendo a la inflamación crónica del endometrio, posiblemente afectando negativamente las tasas de éxito de TRA.

La evaluación de la composición de la microbiota endometrial antes de la transferencia embrionaria podría ser propuesta como un biomarcador útil para predecir los resultados reproductivos. La identificación de perfiles bacterianos específicos permitiría personalizar los tratamientos, aumentando las tasas de éxito de los TRA. En particular, la implementación de rutina de los test EMMA® y ALICE®, utilizados para evaluar la salud de la microbiota endometrial parecería ser una buena estrategia para hacer frente a prevenir falla de implantación en relación con la alteración de la microbiota endometrial para ganar tiempo y poder realizar transferencias más certeras.

Este estudio tiene algunas limitaciones, incluyendo el reducido tamaño de la muestra y la falta de consideración de

otros factores de salud reproductiva que podrían influir en los resultados de los TRA. Además, se utilizaron únicamente los test EMMA® y ALICE® como indicadores de la salud endometrial, lo que podría no capturar toda la complejidad de la microbiota endometrial. Futuros estudios con tamaños de muestra mayores y diseños controlados son necesarios para confirmar estos resultados y explorar su aplicabilidad a una población más amplia. Si es de mencionar que se realizó segunda biopsia, para certificar respuesta al tratamiento, lo que indica que la intervención fue favorable. Es importante investigar más a fondo el impacto de diferentes perfiles bacterianos patógenos en la fertilidad y desarrollar protocolos de tratamiento más personalizados para mejorar las tasas de éxito de TRA.

CONCLUSIÓN

Los resultados del presente trabajo destacan la influencia e importancia del estudio de la microbiota endometrial en la reproducción asistida y la fertilidad femenina en general. En la era de la medicina de precisión, una mejor comprensión del papel de la microbiota en la reproducción abre la posibilidad de desarrollar nuevas estrategias para prevenir o tratar la infertilidad. Tratar la disbiosis endometrial con una combinación de antibióticos y probióticos puede mejorar significativamente las tasas de éxito en tratamientos de fertilización asistida. La integración de la evaluación microbiológica en la práctica clínica puede ofrecer nuevas oportunidades para personalizar los tratamientos y mejorar los resultados reproductivos. Estas estrategias pueden incluir además, la modificación de la dieta materna, la suplementación con probióticos y el uso de terapias personalizadas basadas en el perfil microbiológico

individual. Sin embargo, se necesita más investigación para entender cómo la microbiota influye en la salud reproductiva y en la epigenética de cada mujer que es sometida a TRA y cuáles son los mecanis-

mos relacionados con la disbiosis y su impacto en la infertilidad.

Conflicto de intereses: Los autores no presentan conflicto de intereses alguno.

REFERENCIAS

1. <http://www.nacemultimedial.com.ar>. (s. f.-b). Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva - SAMER. <https://samer.org.ar/rafa.asp>.
2. Muter J, Lynch VJ, McCoy RC, Brosens JJ. Human embryo implantation. *Development*. 2023 May 15;150(10):dev201507.
3. Tomaiuolo R, Veneruso I, Cariati F, D'Argenio V. Microbiota and Human Reproduction: The Case of Female Infertility. *High Throughput*. 2020 May 3;9(2):12.
4. Muzii L, DI Tucci C, Galati G, Mattei G, Pietrangeli D, DI Donato V, Perniola G, Palaia I, Benedetti Panici P. The role of microbiota in female fertility and infertility. *Minerva Obstet Gynecol*. 2022 Oct;74(5):419-433.
5. Creasy HH, Felix V, Aluvathingal J, Crabtree J, Ifeonu O, Matsumura J, McCracken C, Nickel L, Orvis J, Schor M, Giglio M, Mahurkar A, White O. HMPDACC: a Human Microbiome Project Multi-omic data resource. *Nucleic Acids Res*. 2021 Jan 8;49(D1):D734-D742.
6. Punzón-Jiménez P, Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: a review. *J Assist Reprod Genet*. 2021 Oct;38(10):2519-2541.
7. Garcia-Grau I, Simon C, Moreno I. Uterine microbiome-low biomass and high expectations†. *BiolReprod*. 2019 Dec 24;101(6):1102-1114.
8. Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS*. 2022 Dec;130(12):690-705.
9. Vitale SG, Ferrari F, Ciebiera M, Zgliczyński-ka M, Rapisarda AMC, Vecchio GM, Pino A, Angelico G, Knafel A, Riemma G, De Francis P, Cianci S. The Role of Genital Tract Microbiome in Fertility: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 24;23(1):180.
10. Souza SV, Monteiro PB, Moura GA, Santos NO, Fontanezi CTB, Gomes IA, Teixeira CA. Vaginal microbioma and the presence of *Lactobacillus* spp. as interferences in female fertility: A review system. *JBRA Assist Reprod*. 2023 Sep 12;27(3):496-506.
11. Lüll K, Saare M, Peters M, Kakhiani E, Zhdanova A, Salumets A, Boyarsky K, Org E. Differences in microbial profile of endometrial fluid and tissue samples in women with in vitro fertilization failure are driven by *Lactobacillus* abundance. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022 Feb;101(2):212-220.
12. Sirota I, Zarek SM, Segars JH. Potential influence of the microbiome on infertility and assisted reproductive technology. *Semin Reprod Med*. 2014 Jan;32(1):35-42.
13. Kitaya K, Ishikawa T. Genital tract dysbiosis in infertile women with a history of repeated implantation failure and pilot study for reproductive outcomes following oral enteric coating lactoferrin supplementation. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Nov;306(5):1761-1769.
14. Azpiroz MA, Orguilla L, Palacio MI, Malpartida A, Mayol S, Mor G, Gutiérrez G. Potential biomarkers of infertility associated with microbiome imbalances. *Am J Reprod Immunol*. 2021 Oct;86(4):e13438.
15. Cocomazzi G, De Stefani S, Del Pup L, Palini S, Buccheri M, Primiterra M, Sciannamè N, Faioli R, Maglione A, Baldini GM, Bald-

- ini D, Paziienza V. The Impact of the Female Genital Microbiota on the Outcome of Assisted Reproduction Treatments. *Microorganisms*. 2023 May 30;11(6):1443.
16. Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Bahçeci M, Barri-
onuevo MJ, Taguchi S, Puente E, Dimattina
M, Lim MW, Meneghini G, Aubuchon M,
Leondires M, Izquierdo A, Perez-Olgiati M,
Chavez A, Seethram K, Bau D, Gomez C,
Valbuena D, Vilella F, Simon C. Endometrial
microbiota composition is associated
with reproductive outcome in infertile pa-
tients. *Microbiome*. 2022 Jan 4;10(1):1.
 17. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal mi-
crobiota and the potential of *Lactobacillus*
derivatives in maintaining vaginal health.
Microb Cell Fact. 2020 Nov 7;19(1):203.
 18. Venneri MA, Franceschini E, Sciarra F,
Rosato E, D'Ettoire G, Lenzi A. Human
genital tracts microbiota: dysbiosis crucial
for infertility. *J Endocrinol Invest*. 2022
Jun;45(6):1151-1160.
 19. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena
D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán
J, Alonso R, Alamá P, Remohí J, Pellicer A,
Ramon D, Simon C. Evidence that the en-
dometrial microbiota has an effect on im-
plantation success or failure. *Am J Obstet
Gynecol*. 2016 Dec;215(6):684-703.
 20. Di Simone N, Santamaria Ortiz A, Specchia
M, Tersigni C, Villa P, Gasbarrini A, Scam-
bia G, D'Ippolito S. Recent Insights on the
Maternal Microbiota: Impact on Pregnan-
cy Outcomes. *Front Immunol*. 2020 Oct
23;11:528202.
 21. Abbasi A, Aghebati-Maleki A, Yousefi M,
Aghebati-Maleki L. Probiotic intervention
as a potential therapeutic for managing
gestational disorders and improving preg-
nancy outcomes. *J Reprod Immunol*. 2021
Feb;143:103244.
 22. López-Moreno A, Aguilera M. Probiotics
Dietary Supplementation for Modulating
Endocrine and Fertility Microbiota Dysbi-
osis. *Nutrients*. 2020 Mar 13;12(3):757.
 23. Ameratunga D, Yazdani A, Kroon B. An-
tibiotics prior to or at the time of embryo
transfer in ART. *Cochrane Database Syst
Rev*. 2023 Nov 23;11(11):CD008995.
 24. Kyono K, Hashimoto T, Kikuchi S, Nagai Y,
Sakuraba Y. A pilot study and case reports
on endometrial microbiota and pregnan-
cy outcome: An analysis using 16S rRNA
gene sequencing among IVF patients, and
trial therapeutic intervention for dysbiotic
endometrium. *Reprod Med Biol*. 2018 Oct
25;18(1):72-82.
 25. Zhang H, Zou H, Zhang C, Zhang S.
Chronic endometritis and the endometrial
microbiota: implications for reproductive
success in patients with recurrent implan-
tation failure. *Ann Clin MicrobiolAntimi-
crob*. 2024 May 30;23(1):49.
 26. Chen P, Chen P, Guo Y, Fang C, Li T. In-
teraction Between Chronic Endometritis
Caused Endometrial Microbiota Disorder
and Endometrial Immune Environment
Change in Recurrent Implantation Failure.
Front Immunol. 2021 Oct 4;12:748447.
 27. Hiraoka T, Osuga Y, Hirota Y. Current per-
spectives on endometrial receptivity: A
comprehensive overview of etiology and
treatment. *J ObstetGynaecol Res*. 2023
Oct;49(10):2397-2409.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.