

PERFIL DEL MICROBIOMA ENDOMETRIAL EN MUJERES CON FALLO REPRODUCTIVO EN ARGENTINA

AUTORES:

Díaz López, Claudia^{1,2}; Pérez-Sánchez, Marta¹; Martínez-Lara, Antonio^{1,2,3}; Keller, Lorena⁴; Durán González, Elena^{1,2}; Ramírez Tejero, Jorge¹; Horcajadas, JA³; Cotán, David^{1,3}
¹ Pronacera, Sevilla, España; ² Universidad Pablo de Olavide (UPO), Sevilla, España; ³ SINAIE, Sevilla, España; ⁴ Sinae Argentina, Buenos Aires, Argentina

<https://doi.org/10.55634/3.1.10>

INTRODUCCIÓN:

La disbiosis endometrial está asociada con estados inflamatorios del endometrio, y se relaciona con menores tasas de implantación, embarazo y recién nacido vivo.

Por tanto, con el fin de mejorar el manejo clínico de las pacientes, se destaca la importancia de evaluar el perfil del microbioma endometrial, incluida la presencia de ciertos microorganismos patógenos, en pacientes con indicaciones clínicas específicas.

OBJETIVOS:

Caracterizar el microbioma endometrial en mujeres con fallo de implantación en Argentina.

PARTICIPANTES Y METODOLOGÍA:

Se analizaron muestras de biopsia endometrial de 64 pacientes argentinas (edad promedio 41 años) con 1 a 3 fallos de implantación, entre 02/2023 y 06/2024.

Las muestras se analizaron mediante RT-qPCR con sondas de detección para un panel de microorganismos asociados al resultado reproductivo, incluyendo virus y hongos. Los perfiles se clasificaron como eubióticos o disbióticos según la abundancia relativa del género *Lactobacillus* ($\geq 90\%$) y como patógenos o no patógenos en base a la detección de agentes causantes de infección genital.

Los datos comparativos se analizaron con el test chi-cuadrado.

RESULTADOS:

El 62,5% de las pacientes presentaron disbiosis, con un promedio de *Lactobacillus* del 35,31 %. El 15,63 % de estos casos presentaba algún patógeno, observándose, aunque de forma no significativa, mayor presencia de bacterias oportunistas como *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.* y *Actinomyces spp.* ($P > 0,05$). En el caso de las pacientes con perfil eubiótico (37,5 %), el 9,38 % presentaba algún patógeno (Tabla 1).

En cuanto a la detección de patógenos estrictos, se observó una tendencia mayor en pacientes con eubiosis, mientras que los patógenos oportunistas se asociaron en mayor medida con perfiles de disbiosis ($P > 0,05$). (Figura 1)

CONCLUSIONES:

La mayoría de las pacientes con fallo de implantación mostraron alteraciones en su microbioma endometrial.

La aplicación clínica de estos estudios podría facilitar el desarrollo de abordajes terapéuticos enfocados en restaurar la eubiosis del endometrio previamente a un procedimiento de reproducción asistida.

	N	%
TOTAL	64	100,00%
EUBIOSIS	24	37,50%
<i>No patogénica</i>	18	28,13%
<i>Patogénica</i>	6	9,38%
DISBIOSIS	40	62,50%
<i>No patogénica</i>	30	46,88%
<i>Patogénica</i>	10	15,63%

Tabla 1. Perfil general del microbioma endometrial en mujeres argentinas con fallo de implantación.

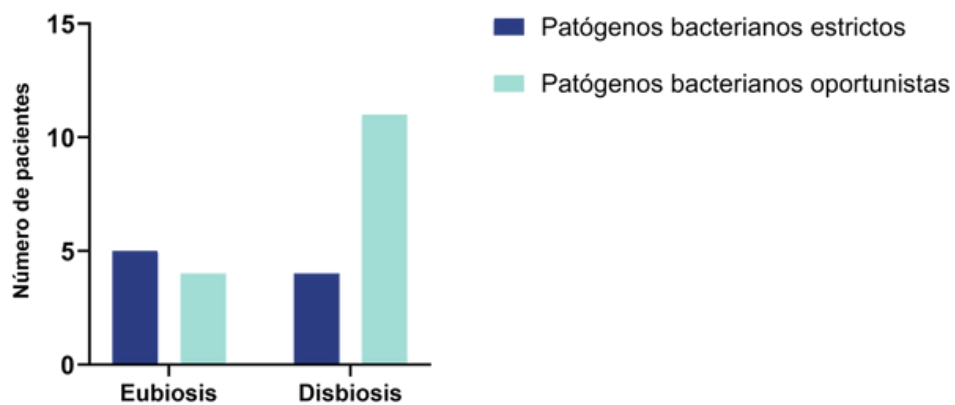


Figura 1. Detección de patógenos bacterianos según el estado de equilibrio del microbioma endometrial en mujeres argentinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ma, J.; Gao, W.; Li, D. Recurrent Implantation Failure: A Comprehensive Summary from Etiology to Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023, 13.
2. Sehring, J.; Beltsos, A.; Jeelani, R. Human Implantation: The Complex Interplay between Endometrial Receptivity, Inflammation, and the Microbiome. *Placenta* 2022, 117, 179–186, doi:10.1016/j.placenta.2021.12.015.
3. Franasia, J.M.; Scott, R.T. Microbiome in Human Reproduction. *Fertil Steril* 2015, 104, 1341–1343, doi:10.1016/j.fertnstert.2015.10.021.
4. Mitchell, C.M.; Haick, A.; Nkwopara, E.; Garcia, R.; Rendi, M.; Agnew, K.; Fredricks, D.N.; Eschenbach, D. Colonization of the Upper Genital Tract by Vaginal Bacterial Species in Nonpregnant Women. *Am J Obstet Gynecol* 2015, 212, 611.e1–611.e9, doi:10.1016/j.ajog.2014.11.043.
5. Medina-Bastidas, D.; Camacho-Arroyo, I.; García-Gómez, E. Current Findings in Endometrial Microbiome: Impact on Uterine Diseases. *Reproduction* 2022, 163, R81–R96, doi:10.1530/REP-21-0120
6. Moreno, I.; Codoñer, F.M.; Vilella, F.; Valbuena, D.; Martínez-Blanch, J.F.; Jimenez-Almazán, J.; Alonso, R.; Alamá, P.; Remohí, J.; Pellicer, A.; et al. Evidence That the Endometrial Microbiota Has an Effect on Implantation Success or Failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016, 215, 684–703, doi:10.1016/j.ajog.2016.09.075.
7. Kyono, K.; Hashimoto, T.; Kikuchi, S.; Nagai, Y.; Sakuraba, Y. A Pilot Study and Case Reports on Endometrial Microbiota and Pregnancy Outcome: An Analysis Using 16S rRNA Gene Sequencing among IVF Patients, and Trial Therapeutic Intervention for Dysbiotic Endometrium. *Reprod Med Biol* 2019, 18, 72–82, doi:10.1002/rmb2.12250.
8. Koedooder, R.; Mackens, S.; Budding, A.; Fares, D.; Blockeel, C.; Laven, J.; Schoenmakers, S. Identification and Evaluation of the Microbiome in the Female and Male Reproductive Tracts. *Hum Reprod Update* 2019, 25, 298–325, doi:10.1093/humupd/dmy048.
9. Koedooder, R.; Singer, M.; Schoenmakers, S.; Savelkoul, P.H.M.; Morré, S.A.; de Jonge, J.D.; Poort, L.; Cuypers, W.J.S.S.; Beckers, N.G.M.; Broekmans, F.J.M.; et al. The Vaginal Microbiome as a Predictor for Outcome of in Vitro Fertilization with or without Intracytoplasmic Sperm Injection: A Prospective Study. *Human Reproduction* 2019, 34, 1042–1054, doi:10.1093/humrep/dez065.
10. Moreno, I.; Garcia-Grau, I.; Bau, D.; Perez-Villaroya, D.; Gonzalez-Monfort, M.; Vilella, F.; Romero, R.; Simón, C. The First Glimpse of the Endometrial Microbiota in Early Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2020, 222, 296–305, doi:10.1016/j.ajog.2020.01.031.
11. Haahr, T.; Jensen, J.S.; Thomsen, L.; Duus, L.; Rygaard, K.; Humaidan, P. Abnormal Vaginal Microbiota May Be Associated with Poor Reproductive Outcomes: A Prospective Study in IVF Patients. *Human Reproduction* 2016, 31, 795–803, doi:10.1093/humrep/dew026.
12. Diaz-Martínez, M. del C.; Bernabeu, A.; Lledó, B.; Carratalá-Munuera, C.; Quesada, J.A.; Lozano, F.M.; Ruiz, V.; Morales, R.; Llácer, J.; Ten, J.; et al. Impact of the Vaginal and Endometrial Microbiome Pattern on Assisted Reproduction Outcomes. *J Clin Med* 2021, 10, 4063, doi:10.3390/jcm10184063.
13. Ichiyama, T.; Kuroda, K.; Nagai, Y.; Urushiyama, D.; Ohno, M.; Yamaguchi, T.; Nagayoshi, M.; Sakuraba, Y.; Yamasaki, F.; Hata, K.; et al. Analysis of Vaginal and Endometrial Microbiota Communities in Infertile Women with a History of Repeated Implantation Failure. *Reprod Med Biol* 2021, 20, 334–344, doi:10.1002/rmb2.12389.
14. Toson, B.; Simon, C.; Moreno, I. The Endometrial Microbiome and Its Impact on Human Conception. *Int J Mol Sci* 2022, 23, 485, doi:10.3390/ijms23010485.
15. Ravel, J.; Moreno, I.; Simón, C. Bacterial Vaginosis and Its Association with Infertility, Endometritis, and Pelvic Inflammatory Disease. *Am J Obstet Gynecol* 2021, 224, 251–257, doi:10.1016/j.ajog.2020.10.019.
16. Moreno, I.; Garcia-Grau, I.; Perez-Villaroya, D.; Gonzalez-Monfort, M.; Bahçeci, M.; Barrionuevo, M.J.; Taguchi, S.; Puente, E.; Dimattina, M.; Lim, M.W.; et al. Endometrial Microbiota Composition Is Associated with Reproductive Outcome in Infertile Patients. *Microbiome* 2022, 10, 1, doi:10.1186/s40168-021-01184-w.
17. Gao, X.; Louwers, Y. V.; Laven, J.S.E.; Schoenmakers, S. Clinical Relevance of Vaginal and Endometrial Microbiome Investigation in Women with Repeated Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss. *Int J Mol Sci* 2024, 25, 622, doi:10.3390/ijms25010622.
18. Cela, V.; Daniele, S.; Obino, M.E.R.; Ruggiero, M.; Zappelli, E.; Ceccarelli, L.; Papini, F.; Marzi, I.; Scarfò, G.; Tosi, F.; et al. Endometrial Dysbiosis Is Related to Inflammatory Factors in Women with Repeated Implantation Failure: A Pilot Study. *J Clin Med* 2022, 11, 2481, doi:10.3390/jcm11092481.

19. Reschini, M.; Benaglia, L.; Ceriotti, F.; Borroni, R.; Ferrari, S.; Castiglioni, M.; Guarneri, D.; Porcaro, L.; Vigano', P.; Somigliana, E.; et al. Endometrial Microbiome: Sampling, Assessment, and Possible Impact on Embryo Implantation. *Sci Rep*2022, 12, 8467, doi:10.1038/s41598-022-12095-7.
20. Kadogami, D.; Kimura, F.; Hanada, T.; Tsuji, S.; Nakaoka, Y.; Murakami, T.; Morimoto, Y. Impact of Lactobacillus in the Uterine Microbiota on in Vitro Fertilization Outcomes. *J Reprod Immunol*2023, 160, 104138, doi:10.1016/j.jri.2023.104138.
21. Takimoto, K.; Yamada, H.; Shimada, S.; Fukushi, Y.; Wada, S. Chronic Endometritis and Uterine Endometrium Microbiota in Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss. *Biomedicines*2023, 11, 2391, doi:10.3390/biomedicines11092391.
22. Shi, Y.; Yamada, H.; Sasagawa, Y.; Tanimura, K.; Deguchi, M. Uterine Endometrium Microbiota and Pregnancy Outcome in Women with Recurrent Pregnancy Loss. *J Reprod Immunol*2022, 152, 103653, doi:10.1016/j.jri.2022.103653.
23. Kacerovsky, M.; Pliskova, L.; Bolehovska, R.; Lesko, D.; Gerychova, R.; Janku, P.; Matlak, P.; Simetka, O.; Stranik, J.; Faist, T.; et al. Cervical Gardnerella Vaginalis in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *PLoS One*2021, 16, e0245937, doi:10.1371/journal.pone.0245937.
24. Jain, M.; Mladova, E.; Dobychina, A.; Kirillova, K.; Shichanina, A.; Anokhin, D.; Scherbakova, L.; Samokhodskaya, L.; Panina, O. Comparison of Microbial Profiles and Viral Status along the Vagina-Cervix-Endometrium Continuum of Infertile Patients. *Syst Biol Reprod Med*2023, 69, 310–319, doi:10.1080/19396368.2023.2195040.
25. Peuranpää, P.; Holster, T.; Saqib, S.; Kalliala, I.; Tiitinen, A.; Salonen, A.; Hautamäki, H. Female Reproductive Tract Microbiota and Recurrent Pregnancy Loss: A Nested Case-Control Study. *Reprod Biomed Online*2022, 45, 1021–1031, doi:10.1016/j.rbmo.2022.06.008
26. Hong, X.; Zhao, J.; Ding, X.; Yin, J.; Ma, X.; Wang, B. A Preliminary Study on the Associations between Ureaplasma, Mycoplasma and the Vaginal Microbiome. *Medicine in Microecology*2021, 8, 100041, doi:10.1016/j.medmic.2021.100041.
27. Liu, W.; Yang, T.; Kong, Y.; Xie, X.; Ruan, Z. Ureaplasma Infections: Update on Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Pathogenesis. *Crit Rev Microbiol*2024, 1–31, doi:10.1080/1040841X.2024.2349556.
28. Lal, C. V.; Xu, X.; Jackson, P.; Atkinson, T.P.; Faye-Petersen, O.M.; Kandasamy, J.; Waites, K.; Biggio, J.R.; Gaggar, A.; Ambalavanan, N. Ureaplasma Infection-Mediated Release of Matrix Metalloproteinase-9 and PGP: A Novel Mechanism of Preterm Rupture of Membranes and Chorioamnionitis. *Pediatr Res*2017, 81, 75–79, doi:10.1038/pr.2016.176.
29. Lozano, F.M.; Bernabeu, A.; Lledo, B.; Morales, R.; Diaz, M.; Aranda, F.I.; Llacer, J.; Bernabeu, R. Characterization of the Vaginal and Endometrial Microbiome in Patients with Chronic Endometritis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*2021, 263, 25–32, doi:10.1016/j.ejogrb.2021.05.045.
30. Kwon, M.S.; Lee, H.K. Host and Microbiome Interplay Shapes the Vaginal Microenvironment. *Front Immunol*2022, 13, doi:10.3389/fimmu.2022.919728.
31. Mei, Z.; Li, D. The Role of Probiotics in Vaginal Health. *Front Cell Infect Microbiol* 2022, 12.
32. López-Moreno, A.; Aguilera, M. Vaginal Probiotics for Reproductive Health and Related Dysbiosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*2021, 10, 1461, doi:10.3390/jcm10071461.
33. Iwami, N.; Kawamata, M.; Ozawa, N.; Yamamoto, T.; Watanabe, E.; Mizuuchi, M.; Moriwaka, O.; Kamiya, H. Therapeutic Intervention Based on Gene Sequencing Analysis of Microbial 16S Ribosomal RNA of the Intrauterine Microbiome Improves Pregnancy Outcomes in IVF Patients: A Prospective Cohort Study. *J Assist Reprod Genet*2023, 40, 125–135, doi:10.1007/s10815-022-02688-6.