

## Uso de probióticos en mujer con esterilidad de origen desconocido y fallos implantatorios tras fertilización in vitro

### (Use of probiotics in female with sterility of unknown origin and implantation failures after in vitro fertilization)

Jorge Cea García <sup>1</sup>✉, Belén García Monte<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> del Pilar Lara de la Rosa<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> FEAs Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla Espana.

<sup>2</sup> FEA Alergología e Inmunología Clínica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla Espana

Recibido: 4 de Abril de 2020.

Aceptado: 20 de Agosto de 2020.

Publicado online: 17 de Septiembre de 2020.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(20)0904-CC

#### Resumen (español)

Varios estudios han sugerido que la microbiota endometrial humana está relacionada con el éxito de la implantación embrionaria. La presencia de una microbiota no dominada por lactobacilos se ha asociado con una disminución significativa en tasas de implantación, de embarazo, de embarazo evolutivo y de recién nacido en casa. El objetivo fue aportar información sobre el posible beneficio de la microbiota endometrial dominada por lactobacilos en mujer con fallos implantatorios tras fertilización in vitro y establecer una estrategia efectiva de tratamiento para el endometrio disbiótico. Se presenta el caso de una mujer de 37 años diagnosticada de una esterilidad de origen desconocido con el antecedente de dos fallos implantatorios tras fertilización in vitro-inyección intracitoplasmática de espermatozoides. La paciente fue diagnosticada mediante biopsia y cultivo endometriales de endometritis crónica por *Streptococcus* spp. Tras haber sido tratada con antibióticos orales y, finalmente, con terapia adyuvante con probióticos orales, que contenían varias especies de lactobacilos, logró restablecer una microbiota endometrial normal consiguiendo una gestación en el siguiente ciclo de fertilización in vitro-inyección intracitoplasmática de espermatozoides y manteniendo los probióticos orales durante toda la gestación. Se concluye que puede ser importante la evaluación de la receptividad endometrial no sólo en la morfología y niveles moleculares, sino también desde el punto de vista microbiológico en pacientes infértiles con fallos implantatorios. La recuperación de la microbiota no dominada por lactobacilos podría beneficiar la implantación embrionaria.

#### Palabras clave (español)

*Esterilidad, endometrio, endometritis, lactobacillus, probióticos.*

#### Abstract (english)

Antecedents: Several studies have suggested that human endometrial microbiota is related to the success of embryonic implantation. The presence of a microbiota not dominated by lactobacilli has been associated with a significant decrease in implantation, pregnancy, evolutionary pregnancy, and home newborn rates. Objective: To provide information on the possible benefit of lactobacilli-dominated endometrial microbiota in a female with implantation failures after in vitro fertilization and to establish an effective treatment strategy for dysbiotic endometrium. Case description: We present the case of a 37-year-old female diagnosed with a sterility of unknown origin with the history of implantation failures after two intracytoplasmic sperm injection-in vitro fertilization cycles. The patient was diagnosed with a chronic endometritis by *Streptococcus* spp by a biopsy and an endometrial culture. After having been treated with oral antibiotics and, finally, with an adjuvant therapy with oral probiotics, which contained several species of lactobacilli, she was able to restore the normal

endometrial microbiota. She achieved a gestation in the next intracytoplasmic sperm injection-in vitro fertilization cycle, keeping the oral probiotics during the whole pregnancy. Conclusions: The evaluation of endometrial receptivity may be important not only in morphology and molecular levels, but also from the microbiological point of view in infertile patients with implantation failures. The recovery of a microbiota not dominated by lactobacilli could benefit embryonic implantation.

### Keywords (english)

*Sterility, endometrium, endometritis, lactobacillus, probiotics.*

## Introducción

La microbiota vaginal fue identificada por primera vez en 2002 por Burton y col (1) y se define como normal por la presencia de bacterias del género *Lactobacillus*. La microbiota vaginal típicamente cambia a lo largo del ciclo menstrual, por el estado menopáusico y según factores como la higiene vaginal, la actividad sexual y la composición de la ropa interior. Además, la microbiota vaginal ha demostrado ser diferente en mujeres embarazadas y no embarazadas en términos de estabilidad y composición (2), demostrando que la microbiota vaginal podría tener implicaciones en la reproducción (3).

Los lactobacilos en general dominan la vagina de mujeres sanas, y presumiblemente juegan un papel clave en la prevención de la vaginosis bacteriana disminuyendo el pH ambiental a través de la producción de ácido láctico (3). Los estudios de la microbiota vaginal han demostrado que la presencia de lactobacilos se asocia con un aumento de las tasas de embarazo (4,5). Además, los lactobacilos administrados en forma de probióticos por vía oral o vaginal pueden colonizar con seguridad el ecosistema vaginal y desplazar a las bacterias patógenas, modulando así la respuesta inmunitaria e interferir con la cascada inflamatoria que conduce al fracaso de implantación (6).

La cavidad uterina había sido considerada estéril hasta recientes estudios que utilizan la secuenciación del gen 16S rRNA revelando la existencia de una microbiota endometrial representada por lactobacilos y otras bacterias (7-9).

En pacientes sometidas a fertilización in vitro, el efecto de la colonización vaginal o cervical con bacterias en los resultados de embarazo aún es controvertido. Algunos estudios informaron acerca de un efecto favorable de los lactobacilos (4,5) y de un efecto perjudicial con otras bacterias (4,10), mientras que en otros estudios la presencia de lactobacilos no mostró ningún efecto (11,12) en las tasas de gestación por fertilización in vitro como así indica el metaanálisis

de van Oostrum y col (13). El efecto deletéreo de la colonización cervicovaginal con bacterias puede explicarse por la presencia de una infección concomitante intrauterina (14), aunque estudios posteriores revelan que la microbiota vaginal no refleja con precisión la microbiota endometrial (7).

*Enterobacteriaceae* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, y bacterias gram negativas se han asociado con menores tasas de implantación y resultados obstétricos desfavorables (4,5,15,16). Varios estudios han sugerido que la microbiota endometrial humana está relacionada con el éxito de la implantación embrionaria (17). Moreno y col (17) definieron el estado bacteriano endometrial como microbiota dominada por lactobacilos (>90% de *Lactobacillus* spp) o microbiota no dominada por lactobacilos (<90% de *Lactobacillus* spp con >10% de otras bacterias). La presencia de microbiota no dominada por lactobacilos se asoció con una disminución significativa en tasas de implantación, de embarazo, de embarazo evolutivo y de recién nacido en casa (17).

En el estudio de Kyono y col (18) la concentración de lactobacilos en pacientes sometidas a fertilización in vitro fue significativamente más baja que la de pacientes sin fertilización in vitro y voluntarias sanas (18). La microbiota dominada por lactobacilos humana podría beneficiar la implantación embrionaria (18).

En qué medida las microbiotas endometriales humanas están involucradas en el fracaso de la implantación aún no está clara, y la estrategia de tratamiento para el endometrio disbiótico todavía no está establecida.

## Caso Clínico

**Anamnesis.** Mujer de 37 años diagnosticada de esterilidad primaria de origen desconocido.

**Antecedentes personales y familiares.** La paciente no tiene ningún antecedente familiar de interés. En cuanto a sus antecedentes personales

destacan: ansiedad, hipotiroidismo, colon irritable, gastritis aguda y crónica, deficiencia de vitamina D, delgadez (índice de masa corporal 17 kg/m<sup>2</sup>), intolerancia a lactosa y vaginosis de repetición por *Streptococcus* spp. No alergias medicamentosas.

Tratamiento habitual: Lorazepam 1 mg/8h oral, levotiroxina 75 µg/día oral, ranitidina 150 mg/día oral, colecalciferol 25000 UI 2 veces/semana oral, ácido acetilsalicílico 100 mg/día oral, complejo vitamínico con vitamina D 10 µg, ácido fólico 400 µg y mioinositol 4 g 1 sobre/día oral.

**Diagnóstico.** La pareja está diagnosticada de esterilidad primaria de origen desconocido de 3 años de evolución. Se sometió a 3 intentos de inseminación artificial conyugal sin éxito. A continuación se realizó un intento de fertilización in vitro con inyección intracitoplasmática de espermatozoides en ciclo natural con transferencia de 1 blastocisto en fresco de 5 días sin éxito. Tras este fallo de implantación se completó el estudio añadiendo un test de receptividad endometrial, revelando un desplazamiento de la ventana de implantación hacia las 131 horas. Se realizó un segundo intento de fertilización in vitro con inyección intracitoplasmática de espermatozoides con 1 blastocisto desvitrificado en día 6 que resultó también en fallo implantatorio. En consecuencia, se decidió ampliar el estudio de la pareja solicitando una técnica de hibridación fluorescente in situ de espermatozoides (5 cromosomas) que resultó sin aneuploidías, un estudio inmunológico de antígenos leucocitarios humanos con resultado KIR AA (HLA distinto de C2) y una histeroscopia diagnóstica con hallazgo de endometrio grueso, en fresa, con punteado blanquecino, muy friable, edematoso y presencia de micropólipos (<1mm) sugerente de endometritis crónica; dicho diagnóstico fue confirmado en biopsia endometrial por la presencia de células plasmáticas (CD138+) y un cultivo endometrial y análisis microbiológico mediante secuenciación con resultado de microbiota endometrial no dominada por lactobacilos, con aislamiento de *Streptococcus* spp.

**Tratamiento y evolución.** La paciente fue tratada con varias pautas de antibioterapia oral sin que recuperase la microbiota endometrial. Finalmente se realizó un tratamiento con probióticos orales: complejo alimenticio que contenía la cepa 35624 clasificada como *Bifidobacterium longum* subsp. infantis para el tratamiento del síndrome de intestino irritable y un complejo vitamínico con *Lactobacillus rhamnosus* 1×10<sup>9</sup> unidades formadoras de colonias y *Lactobacillus reuteri* 1×10<sup>9</sup> unidades formadoras de colonias como coadyuvantes del tratamiento antibiótico con amoxicilina 1g/día vo durante 7 días. Al

mes del uso de los probióticos se realizó una segunda histeroscopia que resultó sin hallazgos patológicos y el análisis microbiológico resultó en microbiota dominada por lactobacilos. En un siguiente ciclo sustituido se transfirió un blastocisto en día 6 obteniéndose un embarazo evolutivo con recién nacido en casa. Se le recomendó continuar con los probióticos orales durante toda la gestación y no presentó ninguna complicación obstétrica ni recidiva de vaginosis bacteriana durante el embarazo y mejoró de su cuadro de colon irritable.

## Discusión

Una enfermedad inflamatoria pélvica en el momento crítico de la implantación en un ciclo de fertilización in vitro puede afectar adversamente la posibilidad de embarazo (19). Las bacterias desencadenan la activación, proliferación y diferenciación de linfocitos y la producción de anticuerpos específicos y citoquinas. Las citoquinas juegan un papel directo en la implantación y en el desarrollo embrionario precoz (20,21), su exceso en esta etapa puede interferir en el delicado equilibrio entre el sistema inmune y reproductivo que resulta en fracasos reproductivos (22).

Salim y col (5) concluyeron que la incapacidad para concebir en fertilización in vitro se asocia significativamente con la colonización bacteriana cervical, pero no indicaron la influencia del tipo y número de colonias de la bacteria. Por el contrario, Fanchin y col (23) hallaron un predominio significativo de *E. coli* (68%) entre los cultivos positivos, encontrando una asociación entre la flora microbiana cervical y el fallo implantatorio en la fertilización in vitro.

En relación a la microbiota endometrial, existen estudios pilotos para establecer una estrategia de recuperación de una microbiota dominada por lactobacilos y el estudio de Kyono y col (18) fue el primero que informó acerca de las estrategias de tratamiento para el endometrio disbiótico en mujeres infértiles en Japón (18) sugiriendo además que el parto, ya sea por parto vaginal o por cesárea, puede interferir con la microbiota endometrial materna. Informaron sobre factores que pueden interferir con la microbiota endometrial como procedimientos de fertilización in vitro o antecedentes de pacientes con fertilización in vitro, período de infertilidad, factor seminal, exposición frecuente a exámenes ginecológicos transvaginales, cateterización uterina, como inseminación intrauterina o

histerosalpingografía, punción folicular, transferencia de embriones, administración frecuente de antibióticos, fluctuación hormonal debida a la estimulación ovárica controlada, etc. (18). En este caso clínico la paciente tenía un período de esterilidad de 3 años, se había sometido a múltiples exámenes vaginales, varios regímenes de antibioterapia por vaginosis bacteriana de repetición por *Streptococcus*, 3 inseminaciones artificiales, 1 punción folicular, 2 transferencias embrionarias y 2 biopsias endometriales.

En el estudio de Kyono y col (18), la microbiota dominada por lactobacilos fue favorable en términos de resultados del embarazo pero éste no fue tan significativo como en el estudio de Moreno y col (17) en mujeres sometidas a fertilización in vitro. Las razones pueden ser el corto período de seguimiento y las diferencias étnicas. Moreno y col (17) informaron que el resultado del embarazo podría ser predicho por la abundancia relativa de lactobacilos en el endometrio, y <90% de lactobacilos en el endometrio tuvieron un efecto adverso en el embarazo. En el estudio de Kyono y col (18), las pacientes clasificadas como con microbiota no dominada por lactobacilos pero con >80% de lactobacilos en el endometrio mostraron buenos resultados en el embarazo; Así, el porcentaje de lactobacilos endometriales >80% podría ser suficiente para la implantación de embriones. Además, incluso si estaba clasificada como microbiota no dominada por lactobacilos y en el endometrio dominaba *Bifidobacterium* también podría ser un ambiente aceptable para la implantación. Una limitación de este estudio fueron las diferencias entre los grupos microbiota dominada por lactobacilos y microbiota no dominada por lactobacilos.

Moreno y col (17) hallaron que el efecto adverso de la microbiota no dominada por lactobacilos en el embarazo fue más evidente en las mujeres que presentaban como dominante *Gardnerella* y *Streptococcus*. Bacterias de las que se informa que son responsables de endometritis crónica (EC), como *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Gardnerella*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Chlamydia* y *Neisseria* (17) pueden tener efectos adversos en la implantación, pero el mecanismo mediante el cual las bacterias patógenas afectan al embrión y a la implantación aún no está claro. Actualmente, la EC se diagnostica mediante histeroscopia, histología con inmunohistoquímica positiva para el marcador de plasmocitos CD138 y cultivo microbiano, solos o en combinación. Recientemente, un informe demostró que un método de análisis molecular microbiológico utilizando

secuenciación puede ser una herramienta de diagnóstico más rápida y mejor para la determinación de EC en comparación con los otros tres métodos diagnósticos, con un alto grado de concordancia con los mismos (24). Sin embargo, los criterios diagnósticos de EC aún no se han establecido (25). En este caso clínico la paciente se diagnosticó de EC por biopsia endometrial histeroscópica con CD138+ y cultivo endometrial hallando como dominante el *Streptococcus*.

Para el tratamiento de la EC, se han investigado varios tipos de antibióticos eficaces (26) aunque existe el riesgo de alterar la microbiota endometrial con el uso acumulativo de antibióticos. Si la EC es realmente causada por bacterias específicas no *Lactobacillus*, el tratamiento sería con antibioterapia dirigida junto con la administración de probióticos (18) al igual que en las vaginosis bacteriana (27,28). El tiempo necesario para que una microbiota no dominada por lactobacilos se convierta en microbiota dominada por lactobacilos puede depender de los tipos y porcentajes de bacterias no *Lactobacillus* y de su susceptibilidad a los antibióticos. Existe la posibilidad de que no sea necesario erradicar cada bacteria no *Lactobacillus* del endometrio porque pueden ser simplemente residentes y no patógenas del endometrio (29). En los estudios de Otsuki y col (28, 30), los lactobacilos gradualmente se volvieron dominantes después de la administración del prebiótico lactoferrina durante un mes. En el estudio de Kyono y col (18), los lactobacilos parecían ser dominantes en el endometrio 1-3 meses desde el inicio de lactoferrina y alrededor de un mes desde el inicio de probióticos en combinación con los antibióticos. En cualquier caso, la duración del tratamiento con probióticos es un tema aún por dilucidar. En los estudios de Otsuki y col (28, 30), el uso de lactoferrina se prolongó durante todo el embarazo hasta el parto, sin efectos adversos en ninguna de las madres o neonatos. En el presente caso clínico se emplearon como coadyuvantes de la antibioterapia probióticos orales que contenían la cepa 35624 clasificada como *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus reuteri* y la microbiota endometrial se volvió dominada por lactobacilos en 1 mes obteniéndose la implantación en la siguiente transferencia embrionaria sin objetivar complicaciones obstétricas derivadas del uso prolongado de probióticos durante toda la gestación.

El mecanismo por el cual las bacterias afectan la implantación embrionaria y las pautas de tratamiento antibiótico y duración quedan por establecer. Los antibióticos seguidos de prebióticos

y/o probióticos son efectivos en la restauración de la microbiota no dominada por lactobacilos. Se necesitan más estudios para establecer regímenes para el tratamiento de la microbiota no dominada por lactobacilos ya que la transferencia de embriones euploides en una ventana personal de implantación (31) bajo una microbiota dominada por lactobacilos podría aumentar las tasas de implantación.

### Conclusión

La microbiota endometrial existe y es independiente de la regulación hormonal. La existencia de una microbiota no dominada por lactobacilos en el endometrio se correlaciona con un impacto negativo en las tasas de implantación tras fertilización in vitro. Si bien los resultados presentados en este caso clínico no pueden demostrar necesariamente el beneficio claro de establecer una microbiota dominada por lactobacilos en términos del

resultado del embarazo, puede ser importante la evaluación de la receptividad endometrial no sólo en la morfología y niveles moleculares, sino también desde el punto de vista microbiológico en pacientes infértiles con fallo implantatorio ya que la recuperación de la microbiota dominada por lactobacilos podría beneficiar la implantación embrionaria.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

El estudio fue aprobado por el comité de ética asistencial del centro y la paciente firmó un consentimiento informado.

### Referencias

- Burton JP, Reid G. Evaluation of the bacterial vaginal flora of 20 postmenopausal women by direct (Nugent score) and molecular (polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis) techniques. *J Infect Dis.* 2002; 186: 1770-80. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Nikita L, Galuppi M, Lamont R, Chaemsaitong P, Miranda J, Chaiworapongsa T, Ravel J. Correction: The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome.* 2014; 2:4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket C, Brotman R, Davis C, Ault K, Peralta L, Forne L. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108 (Suppl. 1): 4680-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Moore DE, Soules MR, Klein NA, Fujimoto VY, Agnew KJ, Eschenbach DA. Bacteria in the transfer catheter tip influence the live-birth rate after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2000; 74: 1118-24. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Salim R, Ben-Shlomo I, Colodner R, Keness Y, Shalev E. Bacterial colonization of the uterine cervix and success rate in assisted reproduction: results of a prospective survey. *Hum Reprod.* 2002;17: 337-40. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Reid G, Charbonneau D, Erb J, Kochanowski B, Beuerman D, Poehner R, Bruce A. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;35: 131-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K, Fredricks DN, Eschenbach D. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212: 611.e1-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Franasiak JM, Werner MD, Juneau CR, Tao X, Landis J, Zhan Y, Treff NR, Scott RT. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet.* 2016; 33: 129-36. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, Yu X, Feng Q, Wang Z, Xie H, Chen X, Zeng C, Wen B, Zeng L, Du H, Tang H, Xu C, Xia Y, Xia H, Yang H, Wang J, Wang J, Madsen L, Brix S, Kristiansen K, Xu X, Li J, Wu R, Jia H. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun.* 2017; 8: 875. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Hyman RW, Herndon CN, Jiang H, Palm C, Fukushima M, Bernstein D, Vo KC, Zelenko Z, Davis RW, Giudice LC. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.* 2012; 29: 105-15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Liversedge NH, Turner A, Horner PJ, Keay SD, Jenkins JM, Hull MGR. The influence of bacterial vaginosis on in vitro fertilization and embryo implantation during assisted reproduction treatment. *Hum Reprod.* 1999; 14: 2411-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of Bacterial Vaginosis on Conception and Miscarriage in the First Trimester: Cohort Study. *BMJ.* 1999; 319: 220-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013; 28: 1809-15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Templeton A, Morris JK. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N Engl J Med.* 1998; 339: 573-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Selman H, Mariani M, Barnocchi N, Mencacci A, Bistoni F, Arena S, Pizzasegale S, Brusco GF, Angelini A.

- Examination of bacterial contamination at the time of embryo transfer, and its impact on the IVF/pregnancy outcome. *J Assist Reprod Genet* 2007;24: 395-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Bieda J, Chaemsathong P, Miranda J, Chaiworapongsa T, Ravel J. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome* 2014; 2: 18. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  17. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martínez-Blanch JF, Jiménez-Almazán J, Alonso R, Alamá P, Remohí J, Pellicer A, Ramon D, Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215: 684-703. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  18. Kyono K, Hashimoto T, Nagai Y, Sakuraba Y. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. *Reprod Med Biol.* 2018; 17: 297-306. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  19. Orvieto R, Ben-Rafael Z. Bleeding, severe pelvic infection and ectopic pregnancy following ART. In: Gardner DK, Weissman A, Howles C, Shoam Z, eds. *A Comprehensive Textbook of Assisted Reproductive Technology: Laboratory and Clinical Perspectives.* Martin Dunitz. London; 2001. pp. 655-62. [\[Google Scholar\]](#)
  21. Dominguez F, Gadea B, Mercader A, Esteban FJ, Pellicer A, Simón C. Embryologic outcome and secretome profile of implanted blastocysts obtained after coculture in human endometrial epithelial cells versus the sequential system. *Fertil Steril* 2010;93: 774-82.e1. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  22. Cha J, Vilella F, Dey SK, Simon C. "Molecular Interplay in Successful Implantation" in *Ten Critical Topics in Reproductive Medicine.* In: S. Sanders, ed. Science/AAAS, Washington. [\[Google Scholar\]](#)
  23. Ben-Rafael Z, Orvieto R. Cytokines--involvement in reproduction. *Fertil Steril.* 1992; 58: 1093-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  24. Fanchin R, Harmas A, Benaoudia F, Lundkvist U, Olivennes F, Frydman R. Microbial flora of the cervix assessed at the time of embryo transfer adversely affects in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1998; 70: 866-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  25. Moreno I, Cicinelli E, García-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, De Ziegler D, Resta L, Valbuena D, Simon C. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218: 602.e1-602.e16. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  26. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S, Li TC. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril.* 2018; 109: 832-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  27. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, Marrocchella S, Greco P, Resta L. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015; 30: 323-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  28. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. *Res Microbiol.* 2017; 168 : 782-92. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  29. Otsuki K, Tokunaka M, Oba T, Nakamura M, Shirato N, Okai T. Administration of oral and vaginal prebiotic lactoferrin for a woman with a refractory vaginitis recurring preterm delivery: appearance of *Lactobacillus* in vaginal flora followed by term delivery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40: 583-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  30. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders? *Front Immunol.* 2018; 9: 208. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  31. Otsuki K, Imai N. Effects of lactoferrin in 6 patients with refractory bacterial vaginosis. *Biochem Cell Biol.* 2017;95: 31-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  32. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M, Carranza F, Carrera J, Vilella F, Pellicer A, Simón C. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril.* 2013;100: 818-24. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo:** Jorge García C, García Monte B, Lara de la Rosa MP. Uso de probióticos en mujer con esterilidad de origen desconocido y fallos implantatorios tras fertilización in vitro. *Avan Biomed* 2020; 9: 30-36.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.