



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 812

**Test de microbiota endometrial en reproducción asistida y falla reiterada de implantación y/o aborto recurrente**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input checked="" type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input checked="" type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

## CONCLUSIONES

Evidencia de muy baja calidad no permite establecer el beneficio asociado al uso del test de microbiota endometrial en reproducción asistida y en pacientes con falla reiterada de implantación y/o aborto recurrente.

No se encontraron estudios comparativos que evalúen la utilidad clínica de los test de microbiota endometrial en pacientes que realizan tratamiento de fertilización asistida y presentan fallas reiteradas de la implantación y/o aborto recurrente.

Las guías de práctica clínica relevadas no mencionan el estudio de la microbiota endometrial. Las políticas de coberturas consultadas provenientes de financiadores públicos y privados de Europa y Estados Unidos, así como los financiadores públicos de América Latina consultados, no mencionan a esta tecnología.

No se encontraron estudios locales de costo-efectividad, impacto financiero u organizacional, por lo que el impacto es incierto en esta dimensión.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. [www.iecs.org.ar/consorcios](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: Luxardo R, Ciapponi A, Alfie V, Rojas-Roque C, Klappenbach R, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. **Estudio del entorno microbiológico uterino en reproducción asistida**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 812, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).*

**ENDOMETRIAL MICROBIOME TEST IN ASSISTED REPRODUCTION****CONCLUSIONS**

Very low-quality evidence does not allow to determine the benefit associated to the endometrial microbiome test in assisted reproduction and in patients with repeated implantation failure and/or recurrent miscarriages.

No comparative studies assessing the clinical usefulness of the endometrial microbiome test in patients undergoing assisted fertilization treatments and who experience repeated implantation failures and/or recurrent miscarriages have been found.

The clinical practice guidelines consulted do not mention the endometrial microbiome test. The coverage policies consulted coming from public and private health sponsors from Europe and the United States as well as public sponsors from Latin America, do not mention this technology.

In Argentina, no studies on cost-effectiveness, financial or organizational impact have been found; therefore, its impact on this dimension is uncertain.

**To cite this document in English** Luxardo R, Ciapponi A, Alfie V, Rojas-Roque C, Klappenbach R, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. **Endometrial microbiome test in assisted reproduction**. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 812, Buenos Aires, Argentina. November 2020. ISSN 1668-2793. Available in [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## 1. Contexto clínico

Los tratamientos de reproducción asistida son aquellos procedimientos realizados en situación de infertilidad y tienen como fin lograr un embarazo exitoso como resultado directo de la intervención. Se pueden clasificar en procedimientos de baja o alta complejidad según la técnica que se utilice. En aquellos de baja complejidad la fecundación se produce dentro del aparato reproductor femenino, mientras que los de alta complejidad la fecundación sucede en el laboratorio de embriología.

Durante el año 2018 en Argentina se realizaron 12.222 tratamientos de reproducción asistida en 43 centros habilitados.<sup>1</sup> En España durante el 2018 se realizaron 149.337 procedimientos relacionados a fertilización in vitro.<sup>2</sup> En Estados Unidos, entre el 2006 y 2010, el 8.7% de las mujeres realizaron al menos una consulta relacionada a infertilidad con el fin de lograr un embarazo.<sup>3</sup> Los tratamientos de reproducción asistida no siempre son exitosos, y en la actualidad se definen situaciones tales como falla reiterada de implantación (FRI) como la *“no consecución del embarazo en mujeres menores de 40 años, tras haber transferido al menos cuatro embriones de buena calidad, repartidos en un mínimo de tres transferencias (incluyendo tanto las realizadas en fresco como las de embriones criopreservados”*; mientras que aborto recurrente se define como se define como dos o más pérdidas de embarazo clínico, no necesariamente consecutivos.<sup>4,5</sup>

Dentro de las causas asociadas a un resultado negativo o no exitoso se proponen factores asociados al endometrio, como la alteración de la microbiota uterina.<sup>6</sup> En la actualidad, el término microbioma hace referencia a los microorganismos comensales que colonizan y viven de manera fisiológica en el organismo humano. La presencia de diferentes factores fisiológicos, ambientales o nutricionales en determinados entornos específicos condiciona la existencia de distintas comunidades de microorganismos, denominadas microbiotas.<sup>7</sup> La disbiosis o colonización bacteriana del útero se asocia con resultados adversos de la salud reproductiva, presumiblemente dados por un estado inflamatorio crónico, que resultarían en embarazos pre término, endometritis crónica y aborto.<sup>8</sup>

La microbiota se puede caracterizar de dos maneras: mediante cultivo o por secuenciación genómica.<sup>9</sup> Al momento, la detección de bacterias mediante cultivo presentaría una serie de dificultades: detecta solo una pequeña proporción de microorganismos y existe la posibilidad de contaminación de las muestras, lo que resultaría en una falla para detectar organismos microbianos potencialmente importantes, con la consecuente probabilidad de arribar a resultados falsamente elevados y a la imposibilidad de determinar si las bacterias uterinas son residentes o transitorias. Las tecnologías de secuenciación genómica en cambio, permiten identificar de manera casi completa la composición de la microbiota. Estas secuencian la región hipervariable del gen ARN ribosomal 16S dando una huella genética específica para cada género y especie. Este enfoque meta-genómico reveló que los microorganismos raramente existen de forma aislada, sino en comunidades microbianas complejas e interactivas. Esta secuenciación da idea de los componentes del microbioma pero no sobre su función biológica, como por ejemplo sensibilidad antibiótica.

Estudios recientes que utilizan secuenciación del gen ARN ribosomal 16S revelaron la existencia de una microbiota endometrial representada principalmente por el filo de bacterias de *Firmicutes* dentro de las cuales, el género *Lactobacillus* es el más destacado. Estas juegan presumiblemente un rol clave en

la prevención de vaginosis bacteriana y otras enfermedades urogenitales al reducir el pH ambiental a través de la producción de ácido láctico. Se propone que un desbalance en este grupo de bacterias se asociaría a fallo de la implantación y/o abortos recurrentes.

El estudio de microbioma endometrial proveería conocimiento sobre su composición y origen, y a su vez también permitiría establecer correlación entre la microbiota y condiciones fisiológicas y/o patológicas del endometrio como por ejemplo embarazo, fertilidad y las condiciones en las que las técnicas de reproducción asistida son realizadas.<sup>10</sup>

Se propone la utilización de los test diagnósticos EMMA y ALICE como estudios de secuenciación genética para identificar microbiota endometrial.

## 2. Tecnología

El análisis metagenómico de microbioma endometrial (EMMA; su sigla del inglés *Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis*) es un test diagnóstico que utiliza técnica de secuenciación masiva proporcionando información del microbioma del tejido endometrial analizando el perfil microbiano completo. Puede diferenciar genes bacterianos de genes humanos presentes en ADN extraído de la muestra de tejido. El gen 16S ARN ribosomal, presente en todas las bacterias, presenta nueve regiones variables con una secuencia de ADN específico de cada bacteria, lo que permite la identificación y cuantificación relativa de las bacterias presentes en la muestra. Esto podría determinar si el entorno microbiano del útero es óptimo para la implantación embrionaria. Las posibles indicaciones de este test son en aquellas pacientes con fallo recurrente de implantación y/o dentro del algoritmo de evaluación de infertilidad femenina. El informe incluye: porcentaje de lactobacilos, porcentaje de bacterias detectadas en la muestra endometrial en proporción significativa, clasificación del perfil de la microbiota endometrial (normal, anormal, disbiótico o muy baja biomasa), tratamiento antibiótico/probiótico sugerido y resultados del test ALICE, como se explicará a continuación.<sup>11</sup>

El análisis de endometritis crónica infecciosa (ALICE; su sigla del inglés *Analysis of Infectious Chronic Endometritis*) es un test diagnóstico que utilizando la técnica de secuenciación masiva, amplifica y secuencia el gen 16S ARN ribosomal de las bacterias que con mayor frecuencia generan endometritis crónica (*enterococcus spp*, *enterobacteriaceae*, *streptococcus spp*, *staphylococcus spp*, *mycoplasma spp* y *ureaplasma spp*). Las posibles indicaciones son analizar el entorno microbiano endometrial especialmente en pacientes con antecedentes de fallo recurrente de implantación y aborto a repetición. Se informa como negativo o positivo. En caso de resultar positivo se informarán los patógenos detectados y porcentaje de los mismos junto con un tratamiento antibiótico/probiótico sugerido.

Para ambos test es necesario realizar una biopsia de endometrio. La biopsia endometrial puede realizarse de manera ambulatoria con anestesia local. Se inserta por el cuello uterino un catéter flexible que llega al útero y por succión se extrae una pequeña cantidad de endometrio a través del catéter. Puede utilizarse la misma muestra para realizar ambos test.

### 3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca del desempeño diagnóstico, la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de estudio de microbiota endometrial EMMA y ALICE para pacientes en reproducción asistida con fallo recurrente de implantación embrionaria y/o aborto recurrente.

### 4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

**Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO**

<b>Población</b>	Mujeres en tratamiento de reproducción asistida y falla reiterada de implantación y/o aborto recurrente.
<b>Intervención</b>	Estudio de la Microbiota Endometrial-Técnicas de EMMA y ALICE.
<b>Comparador</b>	No realizar los test EMMA ni ALICE. Cultivo endometrial.
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	Eficacia: mayor número de nacidos vivos, implante embrionario, menor número de abortos. Seguridad: complicaciones de la toma de muestra.
<b>Diseño</b>	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

## 5. Resultados

Se incluyeron una RS de estudios observacionales, 2 estudios de cohorte, 4 GPC y 7 informes de políticas de cobertura de tecnología para indicación.

### 5.1 Eficacia y seguridad de test EMMA y ALICE

Bracewell-Milnes y cols. publicaron en 2018 una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar los efectos del microbioma anormal cérvico-vaginal y endometrial en técnicas de reproducción asistida. Incluyó 26 estudios (18 estudios de cohorte, siete estudios caso-control y un estudio piloto), de los cuales, en siete de ellos, la muestra analizada fue endometrial.<sup>9</sup> De estos, en cinco estudios se analizó la microbiota mediante cultivo endometrial y en dos estudios de cohorte (Franasiak y Moreno) realizaron secuenciación genómica. Franasiak y col (2016) analizaron una cohorte de pacientes, incluido en la revisión sistemática, cuyo objetivo fue caracterizar el microbioma endometrial al momento de la transferencia de embrión único.<sup>12</sup> Incluyó 33 mujeres a las que luego de la transferencia embrionaria se realizó secuenciación genómica del gen 16S ribosomal bacteriano a la porción más distal del catéter utilizado para la transferencia. Las bacterias halladas en mayor prevalencia fueron *Flavobacterium* y *Lactobacillus* y concluyeron que se puede realizar de manera exitosa la toma de muestra y secuenciación genómica sin necesidad de alterar la práctica habitual. Sin embargo no buscó asociación entre estos resultados y éxito de embarazo. Moreno y col (2016) analizaron una cohorte, incluido en la revisión sistemática, cuyo objetivo fue analizar el impacto de la comunidad microbiana del endometrio sobre la reproducción y resultado en pacientes infértiles sometidas a fertilización in vitro.<sup>13</sup> Incluyeron 35 mujeres (41 muestras de endometrio) en las cuales se había diagnosticado un endometrio receptivo mediante la técnica de receptividad endometrial (ERA, su sigla del inglés *Endometrial Receptivity Analysis*). Las muestras de fluido endometrial se tomaron justo antes de realización de biopsia para el test de receptividad endometrial, se extrajo ADN genómico y se realizó pirosecuenciación y asignación taxonómica bacteriana. Las muestras de fluido endometrial se clasificaron en términos de microbiota en dos grupos: *Lactobacillus* Dominante (LD) para aquellas muestras en las que >90% de las bacterias pertenecían a este grupo; o *Lactobacillus* No Dominante (LND) cuando <90% de las bacterias pertenecían a este grupo, implicando que >10% de las bacterias pertenecían a bacterias patógenas o disbióticas (*Gardnerella*, *Streptococcus* y *Bifidobacterium*). En base a esta clasificación, 18 muestras fueron asignadas al grupo LD, 20 muestras al grupo LND y 3 fueron excluidas del análisis por no presentar secuenciación de datos. Encontraron que aquellas pacientes con microbiota LND tuvieron menor porcentaje de implantación (60,7% vs 23,1%; p= 0,02), embarazo (70,6% vs 33,3%; p=0,03), embarazo en curso (58,8% vs 13,3%; p=0,02) y nacidos vivos (58,8% vs 6,7%; p<0,01). Así como también, mayor porcentaje de abortos, aunque esto no fue estadísticamente significativo. Finalmente, para evaluar el impacto de la microbiota en los resultados de fertilización in vitro se realizó seguimiento a las pacientes con diagnóstico de endometrio no receptivo (n=5) hasta que su ventana de implantación fue lograda. Solo aquellas pacientes que

mostraron receptividad endometrial y microbiota LD en el mismo ciclo tuvieron éxito en su tratamiento de fertilización in vitro.

Kyono y col. publicaron en 2018 una cohorte cuyo objetivo fue analizar los resultados de la técnica de fertilización in vitro en mujeres infértiles que presentaron microbiota endometrial LD o LND y describir los casos de tratamiento exitoso con antibióticos y suplementos de pre/probióticos.<sup>14</sup> Incluyó 92 pacientes asiáticas que recibieron tratamiento de fertilización in vitro. La media de edad fue  $36,97 \pm 4,1$  años. Las muestras de fluido endometrial se tomaron mediante aspirado por catéter y luego se realizó amplificación y secuenciación genómica del gen 16S ARN ribosomal. 47 pacientes (51,1%) presentaron microbiota LD y 45 pacientes (48,9%) LND al inicio del análisis. Nueve pacientes con microbiota LND recibieron tratamiento y la transferencia embrionaria se realizó luego de confirmar un endometrio LD. El tratamiento consistió en un antibiótico vía oral por siete días (amoxicilina 750mg/día o levofloxacina 500mg/día) seguido de Lactoferrina bovina oral (prebiótico, glicoproteína fijadora de hierro) 300mg/día; y probióticos (*Lactobacillus spp*) en presentación tampón u óvulo vaginal durante un mes. En los resultados no hubo diferencias entre los grupos de pacientes en relación al índice de masa corporal, multigravidez y tiempo de seguimiento, pero si se encontraron diferencias en la edad (LD:  $36,23 \pm 3,82$  vs LND:  $38,11 \pm 4,33$ ;  $p < 0,05$ ), pacientes múltiparas (LD: 18,6% vs LND: 38,9%;  $p < 0,05$ ), tiempo en meses de infertilidad (LD:  $21,19 \pm 21,9$  vs LND:  $11,53 \pm 11,18$ ;  $p < 0,01$ ) y número de transferencias embrionarias previas no exitosas (LD:  $2,98 \pm 2,96$  vs LND:  $1,67 \pm 1,94$ ;  $p < 0,05$ ). Las tasas de embarazo fueron mayores para el grupo LD (58,9% vs 47,2%) así como también la tasa de abortos (LD: 24,2% vs LND: 17,6%) pero ambas sin diferencia estadísticamente significativa. Cinco de las nueve pacientes que recibieron tratamiento terapéutico y lograron una microbiota endometrial LD tuvieron un embarazo (3 pacientes un embarazo en curso y 2 pacientes un aborto). No se encontraron diferencias significativas entre aquellas pacientes con microbiota LD al inicio del análisis con aquellas con microbiota LD posterior al tratamiento terapéutico, en términos de embarazo. A su vez describe tres reportes de casos de pacientes con microbiota endometrial LND al inicio del análisis que recibieron tratamiento terapéutico con antibiótico y pre/probióticos luego del cual se evidencia microbiota LD. Dos de ellas presentaron embarazo exitoso. Los autores concluyen que presentar una microbiota endometrial LD favorece un embarazo exitoso a pesar de no haber encontrado diferencias significativas entre ambos grupos. Describen como limitantes el escaso número de casos incluidos, el corto período de seguimiento y la imposibilidad de descartar contaminación del catéter al utilizar abordaje transcervical.

Iwami y col. presentaron en el 36° encuentro anual de la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana 2020 un resumen sobre un estudio de cohorte cuyo objetivo fue evaluar el impacto del tratamiento sugerido luego de los test EMMA y ALICE en pacientes con falla reiterada de implantación.<sup>15</sup> Incluyó 158 pacientes, a 107 pacientes se les realizaron los dos test previo a la transferencia embrionaria mientras que a 51 pacientes no se les realizó ninguno de los dos previo a la transferencia. No hubo diferencias entre los grupos con relación a la edad, índice de masa corporal, tiempo en meses de infertilidad y número de falla de implantación previo. En relación a los resultados de EMMA, El 55% (n 55) de las pacientes testeadas presentaron una microbiota endometrial LND por lo que recibieron tratamiento con probióticos. A su vez, de este grupo, el 21% (n 23) presentó disbiosis

endometrial mediante EMMA por lo que recibieron tratamiento antibiótico seguido de probióticos. En el 39% de las pacientes que EMMA diagnosticó disbiosis bacteriana, ALICE encontró bacterias patogénicas en concentraciones significativas. Si bien la tasa acumulada de embarazo control (64,5% vs 33,3%;  $p < 0,01$ ) y la tasa de implantación (77,6% vs 47%;  $p < 0,01$ ) fue mayor en el grupo de estudio en comparación con el grupo control, no están descriptos los resultados con relación al éxito de embarazo posterior a recibir tratamiento terapéutico.

### ***Eficacia y seguridad de test EMMA y ALICE versus cultivo endometrial.***

No se encontraron estudios que comparen la eficacia y seguridad de EMMA y/o ALICE versus cultivo endometrial en pacientes con fallo recurrente de implantación y/o aborto recurrente.

### ***5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias***

No se han encontrado evaluaciones de tecnologías sanitarias.

### ***5.3 Costos de la tecnología***

El costo aproximado de ambos test es de ARS 68.832 (pesos argentinos, Noviembre/2020), equivalentes a USD 817 (dólares estadounidenses, Noviembre/2020). Debido a que estos estudios no se realizan en la Argentina, en este costo se incluye el envío de la muestra.<sup>16</sup>

### ***5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura***

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

La Ley Nacional N° 26.862 Reproducción Médicamente Asistida, Artículo 8°: Acceso integral a los procedimientos y técnicas médico-asistenciales de reproducción médicamente asistida, no hace mención de la tecnología pero hace referencia a que se brinde cobertura integral e interdisciplinaria del abordaje, el diagnóstico, los medicamentos y las terapias de apoyo y los procedimientos y las técnicas que la Organización Mundial de la Salud define como de reproducción médicamente asistida.<sup>17</sup>

Las políticas de cobertura consultadas provenientes de financiadores públicos de Europa y Estados Unidos, así como los financiadores públicos de América Latina consultados, no mencionan su cobertura.<sup>18-19</sup> Ninguna de las Guías de Práctica Clínica relevadas mencionan la tecnología.<sup>20-21</sup>

No se realizó un ejemplo de política de cobertura ya que el resultado de este documento basado en la evidencia científica no avala la utilización de esta tecnología en ninguna indicación.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	Indicación
Políticas de Cobertura	ARGENTINA			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR)	Argentina	2002-2017	NM*
	Ley N° 26862 <sup>17</sup>	Argentina	2013	NM
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS	Brasil	2020	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar	Brasil	2020	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) <sup>22,23</sup>	Chile	2014-2019	NM*
	POS (#)	Colombia	2020	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#)	Uruguay	2020	NM*
	OTROS PAÍSES			
	Department of Health <sup>24</sup>	Australia	2020	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>19</sup>	Canadá	2020	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>25</sup>	Francia	2020	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) <sup>26</sup>	EE.UU.	2020	NM
	Aetna <sup>27</sup>	EE.UU.	2020	NM
	Anthem	EE.UU.	2020	NM
	Cigna <sup>18</sup>	EE.UU.	2020	NM
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>28</sup>	Reino Unido	2020	NM	
Guías de práctica clínica	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>20</sup>	Reino Unido	2013	NM
	American Society of Reproductive Medicine <sup>29</sup>	EE.UU.	2015	NM
	Canadian Fertility and Andrology Society <sup>30</sup>	Canadá	2020	NM
	Comisión Asesora en Técnicas de Reproducción Asistida <sup>21</sup>	Argentina	2015	NM

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM\*" en color rojo.

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés con relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

**Proceso de Consulta Pública.** Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: igenimix, Grupo Gamma, Asociación Latinoamericana de Medicina Reproductiva, Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva, Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia, Concebir y a Súmate a dar vida. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

## Informe de Respuesta Rápida

### **Estudio de entorno microbiológico uterino en reproducción asistida**

Fecha de realización: Noviembre del 2020

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

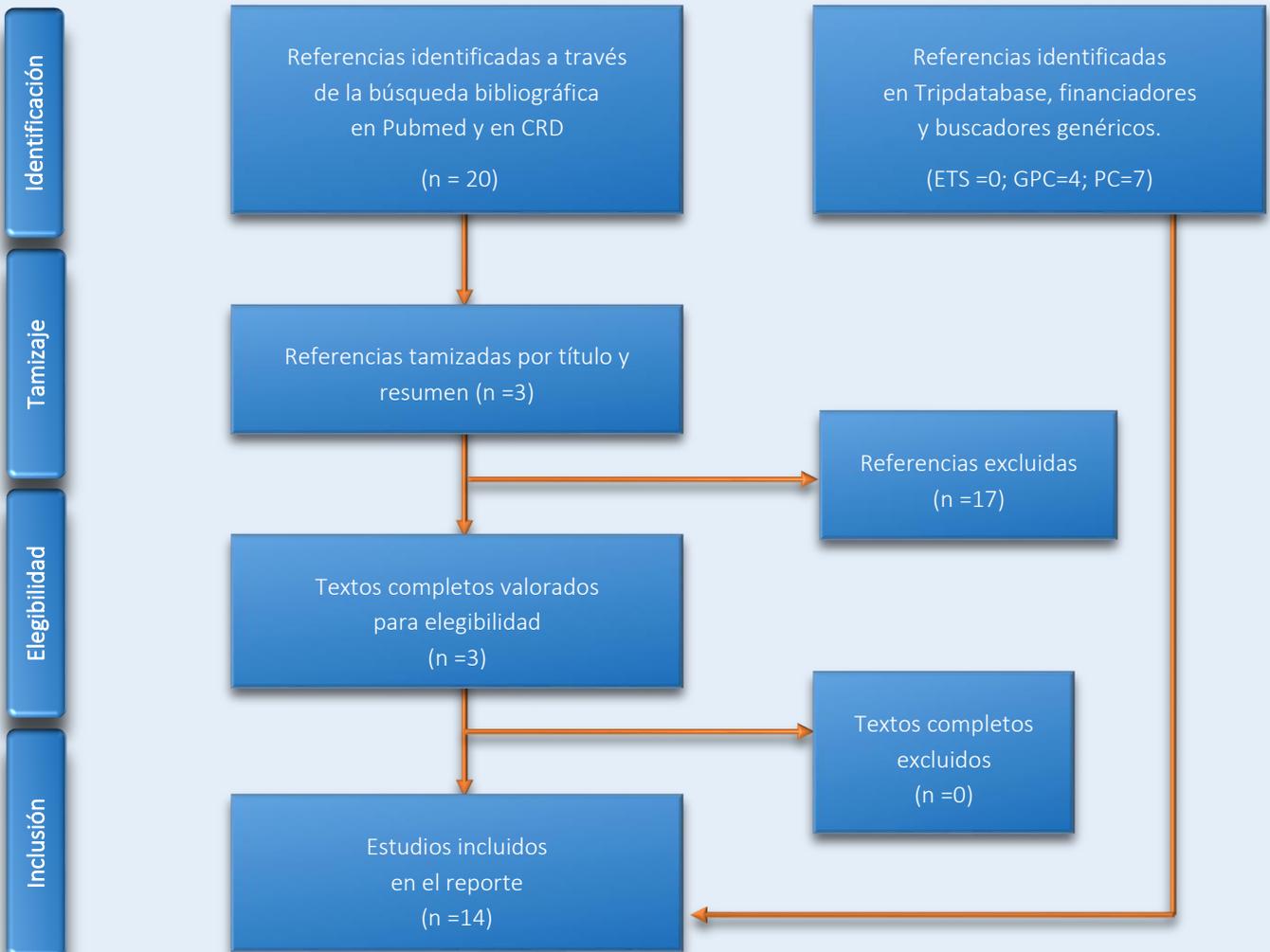
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 11 de Noviembre de 2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Endometrial Microbio\*[tiab] OR EMMA[tiab] OR ALICE[tiab] OR NKT[tiab]) AND Fertility[tiab]

**Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados**



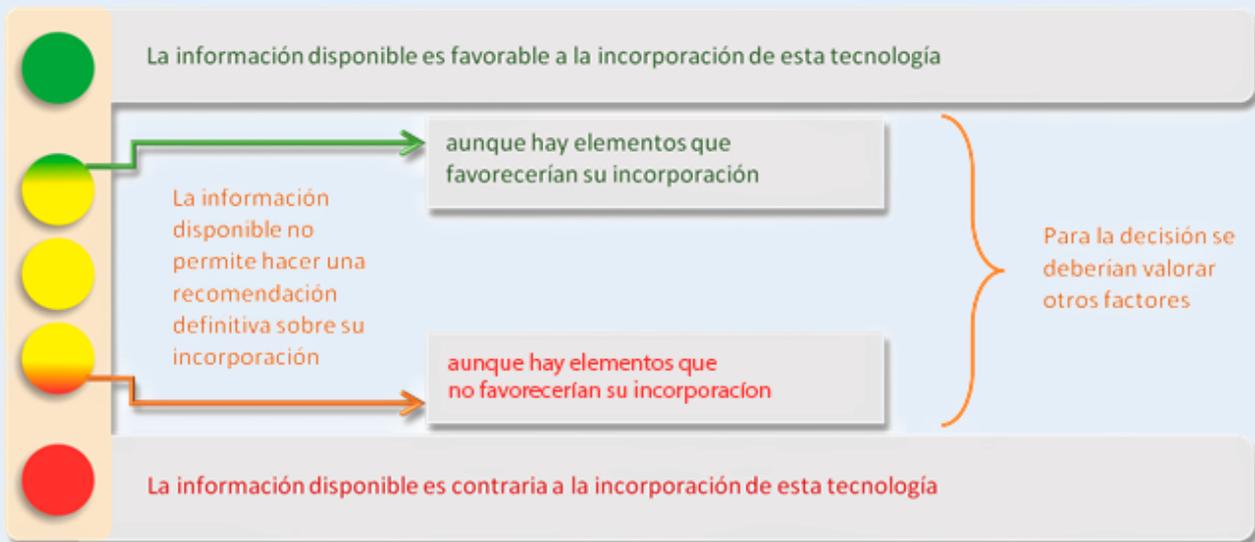
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores para valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

**Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato**

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>\leq 0,85</math>) ó</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>\leq 0,75</math>)</li> </ul>
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,85</math> y <math>\leq 0,95</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,75</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>\leq 0,80</math>)</li> </ul>
Menor	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida (RR <math>&gt; 0,95</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt; 0,90</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>&gt; 0,80</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)</li> </ul>
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.</li> </ul>

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. *IQWiG General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad  $< 0,85$  pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

### C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó</li> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup> ó</li> <li>▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado<sup>¥</sup>, 2) la población afectada es pequeña<sup>£</sup>, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario<sup>§</sup>.</li> </ul>
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó</li> <li>▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)</li> </ul>

\***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

<sup>§</sup>**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

<sup>¥</sup>**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

<sup>£</sup>**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 02/2020. Para más información ver:

[www.iecs.org.ar/metodosETS](http://www.iecs.org.ar/metodosETS)

## BIBLIOGRAFÍA

1. morente c, mackey me. registro argentino de fertilización asistida - resultados 2018. accessed november 12, 2020. [http://www.samer.org.ar/pdf/datos\\_rafa\\_2018.pdf](http://www.samer.org.ar/pdf/datos_rafa_2018.pdf)
2. sociedad española de fertilidad. registro nacional de actividad 2018-registro sef . informe estadístico de técnicas de reproducción asistida 2018. accessed november 12, 2020. [https://www.registrosef.com/public/docs/sef2018\\_iafivm.pdf](https://www.registrosef.com/public/docs/sef2018_iafivm.pdf)
3. chandra a, copen ce, stephen eh. *infertility service use in the united states: data from the national survey of family growth, 1982-2010.*; 2014.
4. bruna catalán i, morraja nadal j, collado ramos o. estudio del fallo repetido de implantación y sus posibles alternativas terapéuticas. accessed november 10, 2020. <https://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/guiaspracticaclinicas/guia19.pdf>
5. american society for reproductive medicine. definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *fertil steril.* 2020;113(3):533-535. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.11.025
6. franasiak jm, scott rt. endometrial microbiome. *curr opin obstet gynecol.* 2017;29(3):146-152. doi:10.1097/gco.0000000000000357
7. hato castro mt, lópez villaverde v. microbiota del tracto genital femenino. *rev iberoam fertil reprod hum.* 2020;37(2):3-12.
8. mitchell cm, haick a, nkwopara e, et al. colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *am j obstet gynecol.* 2015;212(5):611.e1-611.e9. doi:10.1016/j.ajog.2014.11.043
9. bracewell-milnes t, saso s, nikolaou d, norman-taylor j, johnson m, thum m-y. investigating the effect of an abnormal cervico-vaginal and endometrial microbiome on assisted reproductive technologies: a systematic review. *am j reprod immunol.* 2018;80(5):e13037. doi:10.1111/aji.13037
10. leoni c, ceci o, manzari c, et al. human endometrial microbiota at term of normal pregnancies. *genes (basel).* 2019;10(12):971. doi:10.3390/genes10120971
11. igenomix. era-emma-alice- en.pdf. published 2020. accessed november 12, 2020. [https://www.igenomix.es/wp-content/uploads/sites/5/2020/06/manual-endometrio\\_es\\_2020.pdf](https://www.igenomix.es/wp-content/uploads/sites/5/2020/06/manual-endometrio_es_2020.pdf)
12. franasiak jm, werner md, juneau cr, et al. endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16s ribosomal subunit. *j assist reprod genet.* 2016;33(1):129-136. doi:10.1007/s10815-015-0614-z
13. moreno i, codoñer fm, vilella f, et al. evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. in: *american journal of obstetrics and gynecology.* vol 215. mosby inc.; 2016:684-703. doi:10.1016/j.ajog.2016.09.075
14. 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(3):297-306. doi:10.1002/rmb2.12105
15. iwami n, kawamata m, ozawa n, et al. efficacy of endometrial microbiome metagenomic analysis and analysis of infectious chronic endometritis in in vitro fertilisation outcome in women with recurrent implantation failure - european medical journal. published 2020. accessed november 10, 2020. <https://www.emjreviews.com/reproductive-health/abstract/efficacy-of-endometrial-microbiome-metagenomic-analysis-and-analysis-of-infectious-chronic-endometritis-in-in-vitro-fertilisation-outcome-in-women-with-recurrent-implantation-failure/>
16. banco central de la república argentina. cotizaciones por fecha. accessed november 12, 2020. [http://www.bcra.gov.ar/publicacionesestadisticas/cotizaciones\\_por\\_fecha.asp](http://www.bcra.gov.ar/publicacionesestadisticas/cotizaciones_por_fecha.asp)
17. ministerio de salud de la nación. reproducción asistida | argentina.gob.ar. accessed november 10, 2020. <https://www.argentina.gob.ar/tema/hogar/hijo/fertilizacion-asistida>
18. cigna. cigna official site | global health service company. accessed november 11, 2020. <https://www.cigna.com/>
19. canadian agency for drugs and technologies in health. cadth.ca. accessed november 11, 2020. <https://www.cadth.ca/>
20. national institute for health and care excellence. fertility problems: assessment and treatment. *natl inst heal care excell guidel.* 2013;(february 2013):1-52. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-35109634660549>
21. comisión asesora en técnicas de reproducción asistida. guías de buena práctica sobre gestación por sustitución en argentina. accessed november 11, 2020. [http://www.samer.org.ar/pdf/5759\\_d\\_2016.pdf](http://www.samer.org.ar/pdf/5759_d_2016.pdf)
22. superintendencia de salud. instruye sobre la aplicación de cobertura por las isapres para el tratamiento de fertilización asistida de alta complejidad. published 2019. accessed november 12, 2020. [http://www.supersalud.gob.cl/normativa/668/articles-18580\\_recurso\\_1.pdf](http://www.supersalud.gob.cl/normativa/668/articles-18580_recurso_1.pdf)
23. superintendencia de salud. orientación en salud. superintendencia de salud, gobierno de chile. -

- fonasa e isapres cubren el tratamiento de fertilización asistida. published 2014. accessed november 12, 2020. <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-article-9296.html>
24. australian government. department of health. who's covered by medicare - medicare services for conceiving, pregnancy and birth - services australia. accessed november 12, 2020. <https://www.servicesaustralia.gov.au/individuals/subjects/whos-covered-medicare/medicare-services-conceiving-pregnancy-and-birth#a2>
  25. haute autorité de santé. haute autorité de santé - portail has professionnels. accessed november 11, 2020. <https://www.has-sante.fr/>
  26. centers for medicare & medicaid services | cms. home - centers for medicare & medicaid services | cms. accessed november 11, 2020. <https://www.cms.gov/>
  27. aetna. infertility - medical clinical policy bulletins | aetna. accessed november 10, 2020. [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300\\_399/0327.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0327.html)
  28. the national institute for health and care excellence. nice | the national institute for health and care excellence. accessed november 11, 2020. <https://www.nice.org.uk/>
  29. american society of reproductive medicine. diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *fertil steril*. 2015;103(6):e44-e50. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.03.019
  30. shaulov t, sierra s, sylvestre c. recurrent implantation failure in ivf: a canadian fertility and andrology society clinical practice guideline. *reprod biomed online*. 2020;41(5):819-833. doi:10.1016/j.rbmo.2020.08.007