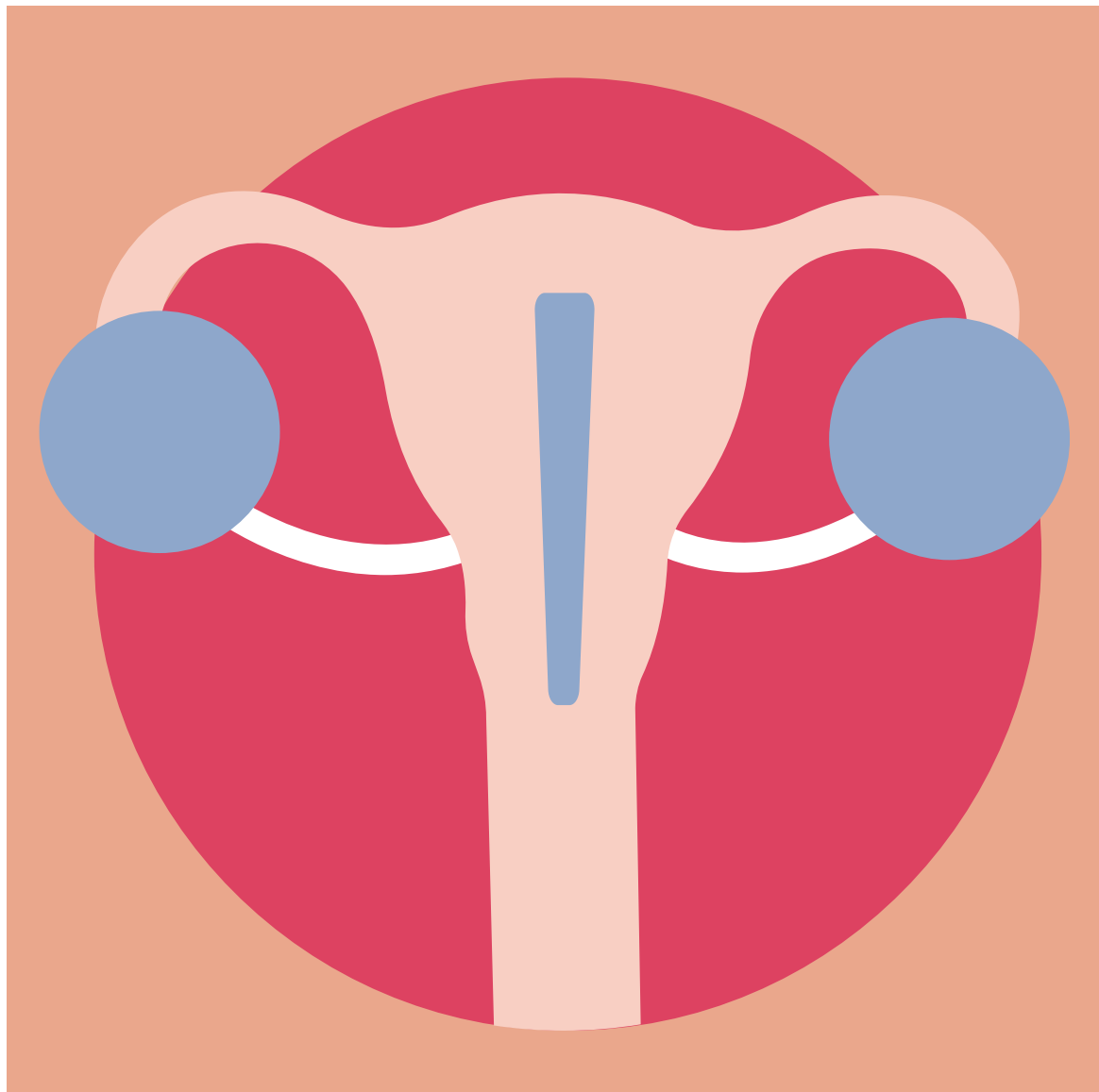


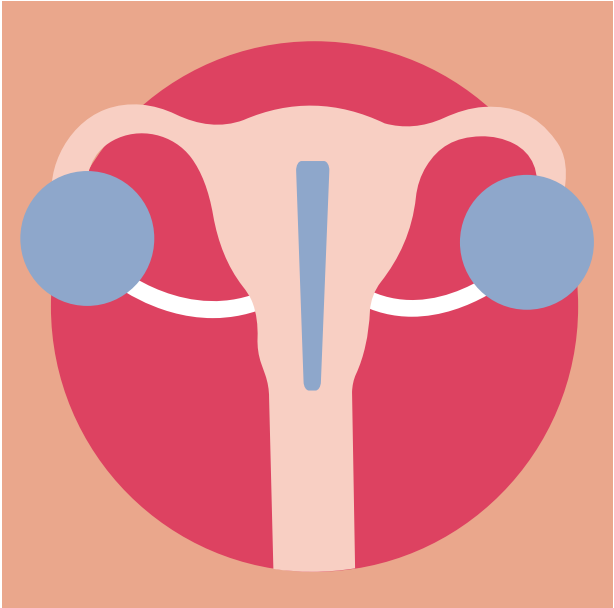


GUÍA CLÍNICA

**Endometrio fino en Reproducción
Asistida SEF 2024**

Grupo de Interés en Patología Benigna







Título de la obra: Endometrio fino en Reproducción Asistida SEF 2024..

Editor: Fase 20 Ediciones

C/ Narváez, 15- 1º Izqda.- 28009 MADRID

www.fase20.com

ISBN: 978-84-09-67420-6

© Copyright 2023. Reservados todos los derechos de la edición.

El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por medio alguno, sin la previa autorización por escrito de los titulares del Copyright.

Prohibida la reproducción total o parcial de este material, imágenes y tablas de los contenidos, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa por escrito de la Editorial Fase 20 Ediciones.

Los editores no aceptan ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información obtenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto. En cualquier caso, el uso de este manual no puede reemplazar el juicio profesional del médico que será el único responsable de sus decisiones clínicas.

Queda terminantemente prohibida la venta o intercambio con ánimo de lucro de este libro, sin autorización expresa por escrito de la Editorial.

Coordinación:

Dra. María Carrera Roig

Ginecóloga especialista en Reproducción.

Hospital Universitario Doce de Octubre (Madrid).

Profesora asociada de la Universidad Complutense de Madrid.

AUTORES

Dr. Juan Luis Alcázar Zambrano

Ginecólogo especialista en ecografía.
Clínica Universidad de Navarra (Pamplona).
Catedrático de Ginecología y Obstetricia.

Dr. Luis Alonso Pacheco

Ginecólogo especialista en histeroscopia.
Centro Gutemberg (Málaga).

Dr. Miguel Caballero Campo

Ginecólogo especialista en Reproducción.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

Dr. José Antonio Domínguez Arroyo

Ginecólogo especialista en Reproducción.
Director Médico. Instituto Extremeño
de Reproducción Asistida (Badajoz).
Profesor asociado de la Universidad de Extremadura.

Dr. Enrique Moratalla Bartolomé

Ginecólogo especialista en histeroscopia y laparoscopia.
Jefe de Sección. Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).

Dr. Federico Pérez Milán

Ginecólogo especialista en Reproducción.
Jefe de Sección. Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).
Profesor asociado de la Universidad Complutense de Madrid.

ÍNDICE

Documento de aclaraciones	7
Resumen de las recomendaciones	8
Introducción	12
Justificación	16
Objetivos	18
III. Factores causales asociados al endometrio fino	41
IV. Pronóstico obstétrico y perinatal del endometrio fino	44
V. Abordaje terapéutico del endometrio fino	46
A. Tratamientos hormonales	46
B. Tratamientos destinados a “incrementar” la vascularización endometrial	59
C. Tratamientos destinados a “promover” la proliferación endometrial	62
V. Anexos	72
Anexo 1: Relación de abreviaturas	72
Anexo 2: Revisores externos y conflictos de interés	73
Anexo 3: Aplicabilidad	73
Anexo 7: Tablas resumen de la Evidencia	85

Documento de aclaraciones

La Sociedad Española de Fertilidad (SEF), a través del Grupo de Interés de Patología Benigna en Reproducción, ha elaborado esta Guía de Práctica Clínica para ofrecer una serie de recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con el objetivo de mejorar la calidad de la asistencia en el caso de pacientes que presenten un endometrio fino o refractario durante un tratamiento de reproducción asistida.

Esta Guía representa el punto de vista de la SEF, al que se ha llegado después de una cuidadosa revisión de la evidencia científica disponible en el momento de su elaboración y siguiendo una metodología rigurosa de análisis, la metodología GRADE, propuesta y desarrollada por la iniciativa Cochrane y reconocida por el Sistema Nacional de Salud como el método de elección de elaboración de Guías de Práctica Clínica. Este método aporta como principales ventajas su fácil adaptación al método de revisión de pruebas basadas en preguntas clínicas relevantes, la mejora en la evaluación del riesgo de sesgos, y la clara delimitación de la calificación de la calidad de los estudios y de la fortaleza de las recomendaciones. En caso de ausencia de evidencia, las recomendaciones se han realizado a partir del consenso entre los expertos del Grupo de Trabajo.

El objetivo de las Guías de Práctica Clínica es proporcionar a los profesionales soporte y ayuda en la toma de decisiones cotidiana en el ámbito diagnóstico y terapéutico. Sin embargo, la adherencia a esta guía no garantiza el éxito de los mismos, ni establece un estándar de atención clínica. Las Guías de Práctica Clínica no deben ni pueden sustituir el juicio clínico de los profesionales ante una situación clínica concreta. En última instancia, son los profesionales de la salud los que deben tomar las decisiones clínicas caso a caso utilizando su conocimiento y su experiencia y teniendo en cuenta las circunstancias y preferencias del paciente.

La SEF no es responsable de ningún daño directo ni indirecto relacionado con el uso de la información contenida en la Guía. A pesar del esfuerzo realizado por recopilar información precisa y actualizada, no se puede garantizar la vigencia y precisión de la guía en todos y cada uno de los aspectos. Asimismo, esta Guía de Práctica Clínica puede no representar necesariamente el punto de vista de todos los miembros de esta Sociedad Científica.

Resumen de las recomendaciones

I. Definición de endometrio fino

El espesor endometrial no debería considerarse como factor pronóstico de gestación clínica en ciclos de inseminación artificial intrauterina con semen de pareja y bajo estimulación con citrato de clomifeno, gonadotropinas o combinación de ambos.	DÉBIL ⊕⊕○○
Se debería evitar la transferencia embrionaria en fresco en ciclos con espesor endometrial menor de 7 mm , con el objetivo de mejorar la frecuencia de implantación embrionaria, gestación clínica y nacido vivo, así como para reducir el riesgo de aborto.	DÉBIL ⊕⊕○○
El efecto favorable del mayor espesor endometrial sobre el incremento de la frecuencia de implantación embrionaria, gestación clínica y nacido vivo, y sobre la reducción del riesgo de aborto es progresivo, por lo que a mayor grosor endometrial corresponde una mayor efectividad del procedimiento, en especial a partir de 11 mm.	DÉBIL ⊕⊕○○
La asociación entre el espesor endometrial y el riesgo de gestación ectópica está respaldada por datos que no permiten fundamentar recomendaciones, aunque parece menor a partir de 9 mm de espesor	RBPC*
Se debería evitar la criotransferencia embrionaria en ciclos sustituidos con espesor endometrial menor de 8 mm , con el objetivo de mejorar la frecuencia de implantación embrionaria, gestación clínica y nacido vivo, así como para reducir el riesgo de aborto.	DÉBIL ⊕⊕○○

II. Esquema diagnóstico en la paciente con endometrio fino

En pacientes con endometrio persistentemente fino, **no se debería utilizar ni el patrón, ni el volumen, ni los valores de vascularización endometrial con el propósito de realizar un diagnóstico etiológico o determinar el pronóstico**, ya que ninguno de estos parámetros parecen asociarse con los resultados reproductivos.

DÉBIL
⊕○○○

III. Factores causales asociados al endometrio fino

En pacientes con endometrio persistentemente fino, **se debería contar con un diagnóstico etiológico, y realizar un tratamiento causal siempre que sea posible**. Las herramientas diagnósticas disponibles hoy día son la ecografía 3D, la histeroscopia y la analítica hormonal.

RBPC*

La utilidad de las intervenciones histeroscópicas en el tratamiento del endometrio fino-refractario no han sido suficientemente evaluadas, por lo que no se pueden formular recomendaciones.

RBPC*

IV. Pronóstico obstétrico y perinatal del endometrio fino

Las pacientes con endometrio persistentemente fino deberían ser informadas del incremento del riesgo de **abruptio placentae**, de **trastornos hipertensivos del embarazo**, de **cesárea**, de **parto pretérmino**, de **bajo peso al nacimiento** y de **feto pequeño para edad gestacional** en caso de realizar la transferencia embrionaria con dicho espesor.

FUERTE
⊕⊕○○

V. Abordaje terapéutico del endometrio fino

A. TRATAMIENTOS HORMONALES

En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, no se debería iniciar la preparación endometrial con dosis estrogénicas superiores a 6-8 mg de estradiol o su equivalente ya que no parece incrementar el espesor endometrial.	DÉBIL ⊕○○○
En pacientes con endometrio persistentemente fino tras descartar causas uterinas o endometriales, no se debería prolongar la administración de estrógenos ya que no parece incrementar el espesor endometrial.	DÉBIL ⊕○○○
En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, el cambio de la estrogenoterapia a vía transdérmica no debería considerarse útil , ya que no parece incrementar el espesor endometrial.	DÉBIL ⊕○○○
En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, se podría valorar asociar estrógenos por vía vaginal ya que ésta vía parece incrementar el espesor endometrial , aunque este beneficio se ha relacionado con compuestos de estradiol no disponibles en nuestro medio	DÉBIL ⊕○○○
En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, no se debería indicar un ciclo estimulado con gonadotropinas o letrozol ya que no parece incrementar el espesor endometrial.	DÉBIL ⊕⊕○○
En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, no se debería indicar ciclo natural con el único objetivo de incrementar el espesor endometrial ya que esta alternativa no parece más eficaz que otras.	DÉBIL ⊕○○○
En pacientes con espesor endometrial inadecuado durante la estimulación ovárica para FIV-ICSI no se debería plantear la asociación de estrógenos exógenos con el objetivo de aumentar el espesor endometrial ya que no se ha demostrado un incremento significativo del mismo.	DÉBIL ⊕○○○

En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, **no se debería indicar un ciclo sustituido con desensibilización hipofisaria previa con agonistas de la GnRH** ya que no parece aumentar el espesor endometrial frente a otras pautas.

DÉBIL
⊕⊕○○

B. TRATAMIENTOS DESTINADOS A “INCREMENTAR” LA VASCULARIZACIÓN ENDOMETRIAL:

TOCOFEROL CON PENTOXIFILINA:

La utilidad del tratamiento con tocoferol asociado a pentoxifilina en el tratamiento del endometrio fino-refractario no han sido suficientemente evaluada, por lo que no se pueden formular recomendaciones.

RBPC*

SILDENAFILO:

En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, **no se debería indicar el tratamiento con sildenafil hasta que la evidencia disponible sobre su efectividad y seguridad no sea de mayor calidad.**

FUERTE
⊕⊕○○

C. TRATAMIENTOS DESTINADOS A PROMOVER LA PROLIFERACIÓN DEL ENDOMETRIO

FACTOR DE CRECIMIENTO DE LAS COLONIAS DE GRANULOCITOS

En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, **no se debería indicar el tratamiento con G-CSF hasta que la evidencia disponible sobre su efectividad y seguridad no sea de mayor calidad.**

FUERTE
⊕⊕○○

PLASMA RICO EN PLAQUETAS

En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, **se PUEDE indicar el tratamiento con PRP ya que parece incrementar el espesor endometrial y la frecuencia de gestación clínica.**

FUERTE
⊕⊕○○

Introducción

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) han experimentado un crecimiento significativo en las últimas décadas, con modificaciones notables tanto en los procedimientos como en el modo de llevar a cabo los tratamientos, aunque su efectividad resulta aún limitada en ciertos grupos de pacientes. Por lo tanto, identificar los factores predictivos de embarazo es crucial para mejorar los resultados y reducir los costes asociados. Uno de los factores clave en los que se ha centrado la atención es el endometrio, que desempeña un papel fundamental en la implantación del embrión. El espesor endometrial, así como su patrón y vascularización han sido estudiados como posibles predictores de éxito en las TRA, con resultados contradictorios. Sin duda, el espesor es el más investigado y el que parece influir más en la receptividad endometrial (1).

Existe consenso general en que el espesor endometrial debe evaluarse mediante ecografía transvaginal antes de la realización de la transferencia embrionaria. En 1989, Gonen et al. (2), establecieron una asociación entre el espesor endometrial por debajo de 6 mm y unos peores resultados reproductivos.

Durante casi cuatro décadas, se ha investigado el valor predictivo de esta medición en el éxito de la Fecundación In Vitro (FIV). La mayoría de estos estudios han establecido el punto de corte de espesor endometrial en 7-8 mm (3-5) para definir el concepto de endometrio fino. Sin embargo, tanto el origen como la asociación de este punto de corte con el fracaso o el éxito reproductivos es cuando menos controvertida (6). Además, la mayoría de estos estudios, que han sido recogidos en varias revisiones sistemáticas (3,4,7) sugieren que el endometrio fino se asocia con menor frecuencia de embarazo, aunque otros no han encontrado una asociación clara entre el espesor del endometrio y la probabilidad de éxito en reproducción asistida. En un estudio canadiense en el que se analizaron los resultados de un total de 43.383 transferencias de embriones frescos y 53.377 transferencias de embriones congelados (8), la frecuencia de nacido vivo (TNV) fue en aumento a medida que se incrementaba el espesor endometrial, hasta el estrato de 10 y 12 mm. En las criotransferencias, sin embargo, aumentó hasta hacer meseta en un espesor entre 7 y 10 mm. Un espesor endometrial por debajo de 6 mm estuvo claramente asociado con una importante reducción en la frecuencia de nacido vivo, tanto en ciclos de transferencia de embriones frescos como congelados. Tras publicación de este estudio, la medición del espesor endometrial ha adquirido una mayor relevancia de manera que cuando el endometrio no alcanza un tamaño satisfactorio es práctica habitual la cancelación de la transferencia (1).

Sin embargo, en la actualidad no existe un acuerdo acerca del espesor adecuado que debe alcanzar el endometrio para considerarlo óptimo para la implantación del embrión (1,9,10), ya que estudios más recientes, como el de Ata et al. (10) han descrito tasas de embarazo y nacido vivo razonablemente buenas incluso con espesores endometriales muy reducidos, cuando transferían embriones euploides. Esta discrepancia se puede atribuir, al menos en parte, a la falta de una definición estándar de “endometrio fino”, a la variabilidad en los métodos de medición e incluso a la variación en los resultados de las TRA con el paso de los años y las mejoras técnicas. Además, esta amplia literatura científica, con más de 500 estudios que utilizan distintos criterios para definir el endometrio delgado, dificulta llegar a conclusiones definitivas sobre la importancia clínica real del espesor endometrial (3).

En cualquier caso, para la corrección del endometrio persistentemente fino o refractario, que podría reducir las probabilidades de éxito en las TRA, se han desarrollado diversas modalidades de tratamiento con el objetivo de aumentar el espesor y mejorar receptividad endometrial. Estos enfoques (11-14) incluyen desde tratamientos hormonales a otras terapias de índole más experimental, con diferentes grados de éxito. Entre ellos se encuentran los tratamientos hormonales con estradiol, tamoxifeno, gonadotropina coriónica humana (hCG) y agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), los agentes vasoactivos como aspirina, vitamina E, pentoxifilina, nitroglicerina y sildenafil (15), la infusión intrauterina de factores de crecimiento como el Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF) (16,17) y la aplicación más reciente de plasma rico en plaqueta, tanto intracavitario como mediante inyección subendometrial (18).

A pesar de la gran variedad de tratamientos propuestos, la mayoría de ellos solo logran modificaciones mínimas en el espesor del endometrio y no han sido validados hasta la fecha. Por lo tanto, en la actualidad, el manejo del endometrio fino sigue siendo un desafío para los clínicos, y se necesitan más estudios prospectivos con suficiente potencia estadística para establecer el tratamiento óptimo en pacientes con endometrio fino o refractario.

A lo largo de esta guía se va a intentar dar respuesta a una serie de interrogantes que se plantean en la práctica clínica diaria ante estas pacientes, tales como:

- ¿Qué ocurre cuando el endometrio es persistentemente fino o refractario?
- ¿Cómo influye la etiología en la respuesta deficiente a los estrógenos?
- ¿Existe un umbral absoluto a partir del cual no es posible el embarazo?
- ¿Qué es más importante: el aspecto ecográfico o el espesor?

- ¿Disponemos de tratamientos en la actualidad que resulten efectivos en el incremento del espesor endometrial?
- ¿Qué tratamientos pueden mejorar la probabilidad de implantación embrionaria?
- ¿Existe un punto de corte de espesor endometrial que se asocie a unos peores resultados peri y neonatales?

REFERENCIAS

1. Aboulghar MA, Aboulghar MM. Optimum endometrial thickness before embryo transfer: an ongoing debate. *Fertil Steril*. 2023;120(1):99-100.
2. Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF). *J Vitro Fertil Embryo Transf IVF*. 1990;7(3):146-52.
3. Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens JJ, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):202-23.
4. Moshkalova G, Karibayeva I, Kurmanova A, Mamedalieva N, Aimbetova A, Terlikbayeva A, et al. Endometrial thickness and live birth rates after IVF: a systematic review. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 2023;94(3):e2023152.
5. Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2018;33(10):1883-8.
6. Mathyk B, Schwartz A, DeCherney A, Ata B. A critical appraisal of studies on endometrial thickness and embryo transfer outcome. *Reprod Biomed Online*. 2023;47(4):103259.
7. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJC, Mol BW, Opmeer BC, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):530-41.
8. Mahutte N, Hartman M, Meng L, Lanes A, Luo ZC, Liu KE. Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw in vitro fertilization cycles: an analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers. *Fertil Steril*.;117(4):792-800.
9. Jacobs EA, Van Voorhis B, Kawwass JF, Kondapalli LA, Liu K, Dokras A. Endometrial thickness: How thin is too thin? *Fertil Steril*. 2022;118(2):249-59.

10. . Ata B, Liñán A, Kalafat E, Ruíz F, Melado L, Bayram A, et al. Effect of the endometrial thickness on the live birth rate: insights from 959 single euploid frozen embryo transfers without a cutoff for thickness. *Fertil Steril*. 2023;120(1):91-8.
11. . Eftekhar M, Tabibnejad N, Tabatabaie AA. The thin endometrium in assisted reproductive technology: An ongoing challenge. *Middle East Fertil Soc J*. 2018;23(1):1-7.
12. . Garcia-Velasco JA, Acevedo B, Alvarez C, Alvarez M, Bellver J, Fontes J, et al. Strategies to manage refractory endometrium: state of the art in 2016. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(5):474-89.
13. . Eftekhar M. New aspects of thin endometrium in ART. *Int J Reprod Biomed*. 2017;15(4):14.
14. . Ranisavljevic N, Raad J, Anahory T, Grynberg M, Sonigo C. Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(11):2217-31.
15. . Takasaki A, Tamura H, Miwa I, Taketani T, Shimamura K, Sugino N. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil Steril*. 2010;93(6):1851-8.
16. . Gleicher N, Kim A, Michaeli T, Lee HJ, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, et al. A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies. *Hum Reprod Oxf Engl*. 28(1):172-7.
17. . Eftekhar M, Naghshineh E, Khani P. Role of granulocyte colony-stimulating factor in Hum Reprod. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2018;23:7.
18. . Gleicher N, Vidali A, Barad DH. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil Steril*. 2011;95(6):2123.e13-17.

Justificación

En la actualidad, el endometrio fino sigue siendo un reto para los especialistas en reproducción asistida. Existe una clara falta de consenso en la definición de lo que se considera endometrio fino, debido a que hay trabajos que apoyan la ausencia de un espesor umbral por debajo del cual no se deba realizar la transferencia embrionaria (1-3), mientras que otros autores si encuentran una mejora incremental de los resultados con el aumento del espesor endometrial (4).

El estándar en la valoración por técnicas de imagen del endometrio para la transferencia embrionaria es la medición de su espesor por ecografía 2D transvaginal (5). Más allá de la ecografía transvaginal 2D, no hay consenso acerca de la utilización de otras herramientas ecográficas disponibles, como el patrón endometrial, el volumen endometrial determinado por ecografía 3D o la valoración de la vascularización. Además los posibles factores etiológicos no están bien establecidos, no son de fácil diagnóstico o pueden pasar desapercibidos en la evaluación inicial de la paciente (6).

Para terminar, el manejo terapéutico del endometrio fino no está bien definido en la actualidad. Se han ensayado multitud de alternativas en un intento de encontrar la solución a un problema frecuente, de etiología multifactorial y a menudo no claramente identificable.

A pesar de la prevalencia de este problema hasta el momento actual sólo existe una guía de práctica clínica publicada por la Canadian Fertility and Andrology Society en 2019 (7), que no aborda todas las alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad, ya que desde su aparición ha surgido nuevas evidencias.

Por todo ello, existe una importante variabilidad en la práctica clínica relacionada con el manejo de estas pacientes, que puede no resultar beneficioso para su pronóstico reproductivo. El origen de esta variabilidad en el manejo puede deberse a los siguientes hechos:

- Ciertas recomendaciones de las guías práctica clínica (GPC) se fundamentan en evidencias de calidad variable, procedentes de estudios que, en algunos casos, son relativamente antiguos o no contemplan opciones terapéuticas de más reciente aparición.
- La limitada difusión y aplicación de estas GPC, debida en parte a la existencia de barreras idiomáticas.

- La coexistencia de asistencia médica pública y privada, con un acceso desigual de las pacientes a estos sistemas, lo que puede condicionar que el diagnóstico y tratamiento de estas pacientes tampoco sea el mismo.
- La variabilidad de la oferta asistencial de los distintos prestadores de servicios sanitarios, tanto públicos como privados, y la heterogeneidad de los criterios de distribución de los recursos.

REFERENCIAS

1. Ata B, Liñán A, Kalafat E, Ruíz F, Melado L, Bayram A, et al. Effect of the endometrial thickness on the live birth rate: insights from 959 single euploid frozen embryo transfers without a cutoff for thickness. *Fertil Steril*. 2023;120(1):91-8.
2. Gingold J, Whitehouse M, Lee J, Copperman AB. Endometrial thickness has no impact on implantation rates or clinical outcomes in euploid embryo transfers. *Fertil Steril*. 2014;102(3):e131.
3. Lawrenz B, Fatemi HM. Editorial: Endometrial thickness as a risk factor for pregnancy complications. *Front Endocrinol*. 2023;14:1216952.
4. Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens JJ, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):202-23.
5. Leone FPG, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(1):103-12.
6. Eftekhari M. New aspects of thin endometrium in ART. *Int J Reprod Biomed*. 2017;15(4):14.
7. Liu KE, Hartman M, Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(1):49-62.

Objetivos

- Formular aquellas preguntas que surgen en la atención diaria de las pacientes con endometrio fino o refractario a las estrategias convencionales.
- Determinar si existe un punto de corte endometrial a partir del cual el éxito de los tratamientos de reproducción asistida disminuye de forma significativa y si ese punto de corte es el mismo para todas las modalidades de tratamientos de reproducción asistida.
- Elaborar un conjunto de recomendaciones basadas en la evidencia acerca del diagnóstico y manejo de las pacientes con endometrio fino o refractario, que permita un abordaje global de este problema, con el objetivo final de reducir la variabilidad de la práctica clínica. En caso de ausencia de evidencia previamente publicada, se formularán recomendaciones basadas en la experiencia del grupo de expertos o se dejará la pregunta abierta para el futuro.
- Elaborar recomendaciones no sólo en base a la efectividad de las intervenciones, sino teniendo en cuenta el impacto que pueden tener sobre el uso de recursos y los costes, cuando ello sea posible, para mejorar la eficiencia y la racionalidad del manejo.
- Generar recomendaciones adaptadas en lo posible a nuestro entorno asistencial, con la aspiración de obtener su amplia difusión en el ámbito hispanohablante, por medio de los cauces habituales para comunicación científica, y sin renunciar a su difusión internacional en lengua inglesa.
- Redactar un documento que unifique la actitud clínica ante estas pacientes que sea útil tanto desde la perspectiva de los profesionales y sociedades científicas como de los prestadores de servicios y evaluadores de tecnologías sanitarias.
- Aplicar la metodología GRADE en la elaboración de la presente Guía. Este instrumento está considerado como el estándar en la elaboración y revisión de GPC en el Sistema Nacional de Salud.

Alcance

1. Pacientes:

- La Guía pretende dar respuesta al manejo de las pacientes que deben recibir tratamiento con transferencia de embriones en fresco o vitrificados, y que presentan endometrio fino o refractario a tratamientos previos para su corrección.

2. Aspectos clínicos que van a ser tratados:

En la guía se van a abordar los siguientes puntos:

- Definición de endometrio fino desde la perspectiva pronóstica
- Utilidad de los diferentes métodos de diagnóstico
- Factores causales asociados al endometrio fino
- Efectividad de los tratamientos destinados a incrementar el espesor endometrial
- Efectos de los tratamientos sobre la probabilidad de implantación embrionaria
- Valor pronóstico del espesor endometrial en relación con los resultados peri y neonatales.

I. Definición de endometrio fino

Pregunta PICO 1.1

¿Existe un espesor endometrial por debajo del cual empeoren los resultados de la inseminación artificial intrauterina?

No se han publicado síntesis meta-analíticas acerca de la influencia del espesor endometrial en el rendimiento de la inseminación artificial intrauterina, probablemente como consecuencia de la escasez de estudios al respecto, a la que se añade la heterogeneidad clínica que los caracteriza. Se han identificado 3 estudios primarios de cohortes que analizan retrospectivamente el efecto del espesor endometrial en el día de administración de la HCG en ciclos con estimulación folicular basada en administración de gonadotropinas (1), de citrato de clomifeno con dosis única de gonadotropinas (2) o en combinación de ambas estrategias según el ordinal del ciclo (3). Por otro lado, dos de los estudios analizan el conjunto de los ciclos rea-

lizados durante el periodo de observación (1, 2), mientras que el tercero analiza solo primeros ciclos de tratamiento (3). Los desenlaces analizados fueron gestación clínica y gestación evolutiva.

Efectividad

Gestación clínica

Se ha realizado un metaanálisis original según modelo de efectos aleatorizados para estimar el efecto a partir de los resultados de los tres estudios mencionados (1-3), sin que las estimaciones obtenidas sustenten diferencias significativas en la frecuencia de gestación clínica en dependencia del espesor endometrial estratificado por los puntos de corte considerados por los estudios (entre 2 y 14 mm) (tabla 1.1.1)

Gestación evolutiva

Este desenlace ha sido analizado tan solo por el estudio de Man-yan (3) que considera, como ya se ha mencionado, solo resultados de primeros ciclos de inseminación artificial con semen de pareja. Estos autores no observan diferencias en gestación evolutiva al estratificar el espesor endometrial por 7 mm (OR: 1,09; IC 95%: 0,55 a 2,15) ni por 10 mm (OR: 1,78; IC 95%: 0,73 a 4,35; 415 ciclos de inseminación artificial).

Seguridad

No se han identificado estudios analizables sobre la influencia del espesor endometrial en desenlaces relativos a seguridad, como aborto o gestación ectópica.

RECOMENDACIONES:

El espesor endometrial no debería considerarse como factor pronóstico de gestación clínica en ciclos de inseminación artificial intrauterina con semen de pareja y bajo estimulación con citrato de clomifeno, gonadotropinas o combinación de ambos.	DÉBIL ⊕⊕○○
---	---------------

REFERENCIAS:

1. Reuter KL, Cohen S, Furey L, Baker S. Sonographic appearance of the endometrium and ovaries during cycles stimulated with human menopausal gonadotropin. *J Reprod Med* 1996;41(7):509-14.

2. Asante A, Coddington CC, Schenck L, Stewart EA. Thin endometrial stripe does not affect likelihood of achieving pregnancy in clomiphene citrate/intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2013;100(6):1610-4e1.
3. Man-Yan Yu B, Leung KY. Effect of endometrial thickness on pregnancy outcome in intrauterine insemination: A retrospective study. *Hong Kong J Gynaecol Obstetr Midwifery* 2020;20(2):92-7.

Pregunta PICO 1.2.

¿Existe un espesor endometrial por debajo del cual empeoren los resultados de la transferencia embrionaria en fresco?

El espesor endometrial se ha considerado uno de los factores pronósticos clásicos respecto al resultado de la transferencia embrionaria. En el caso de los ciclos de transferencia embrionaria en fresco, la medida más analizada ha sido el espesor endometrial en el día de la administración de la HCG. El espesor endometrial en el día de la transferencia ha sido analizado por un menor número de estudios.

Se han identificado seis metaanálisis previos destinados a evaluar el valor pronóstico o discriminativo del espesor endometrial en relación con el resultado de la transferencia embrionaria en fresco (1-6). El análisis estratificado por puntos de corte del espesor endometrial en el día de la administración de la HCG se aborda en cuatro de los cinco metaanálisis (2-5). La publicación de Liao (5) analiza también el efecto por tramos de espesor, mientras que los dos restantes estudian la asociación con el resultado gestacional a través de la comparación del espesor endometrial medio entre ciclos con y sin gestación subsiguiente (1, 6). Además, los metaanálisis de Craciunas y de Kasius no solo estudian la asociación entre el espesor endometrial y la frecuencia de gestación clínica en términos de magnitud de efecto —por medio del riesgo relativo conjunto— sino también su capacidad discriminativa a través estimadores propios de metaanálisis de pruebas diagnósticas (área bajo la curva ROC, sensibilidad, especificidad (2, 3), valores predictivos positivo y negativo, y razones de verosimilitud positiva y negativa (3)).

Los desenlaces relativos a efectividad más frecuentemente considerados por los metaanálisis disponibles han sido las frecuencias de implantación embrionaria, de gestación clínica, de gestación evolutiva y de nacido vivo, mientras que el desenlace de seguridad analizado fue la frecuencia de aborto espontáneo.

Con motivo de la redacción de la presente Guía se elaboró de un nuevo metaanálisis original, con un triple objetivo: actualizar las estimaciones de efectos estratificados por puntos de corte de espesor endometrial por medio de la inclusión de estudios recientes, incorporar desenlaces relevantes no considerados por los estudios previos, y estimar la magnitud del efecto del espesor endometrial no solo desde la perspectiva de la asociación estadística, sino a través de su impacto clínico, estimado por medio del NNH (*Number needed to harm*, o número necesario para producir un efecto desfavorable) asociado a cada punto de corte, tras modelización mediante meta-regresión. El propósito final de este enfoque es proporcionar un criterio fácilmente aplicable a la toma de decisiones en la disyuntiva entre transferencia en fresco o diferida.

Efectividad

Implantación embrionaria

El metaanálisis de Gao (4) concluye que la probabilidad de implantación embrionaria es significativamente menor en los ciclos de transferencia en fresco cuyo espesor endometrial es ≤ 8 milímetros, en comparación con los ciclos con grosor endometrial mayor de 8 mm (OR: 0,45; IC 95%: 0,29 a 0,71; 8 estudios). Estos resultados concuerdan con los obtenidos con el metaanálisis posterior publicado por Liao (5), que estima una frecuencia de implantación embrionaria significativamente menor en ciclos de transferencia en fresco con endometrio menor de 7 mm frente a los de mayor espesor (OR: 0,27; IC 95%: 0,19 a 0,39; 3 estudios). Por el contrario la diferencia no fue significativa al comparar las transferencias con endometrios > 14 mm frente a las realizadas con endometrios de espesor intermedio (7-14 mm) (OR: 1,14; IC 95%: 0,88 a 1,47; 4 estudios)

Aplicando un modelo de efectos aleatorios, nuestro metaanálisis ha estimado una asociación significativa entre el mayor estrato de espesor endometrial y el incremento de la frecuencia de implantación embrionaria para todos los puntos de corte comprendidos entre 6 y 16 mm, con la excepción de 15 mm (tabla 1.2.1). La magnitud de dicho efecto va reduciéndose progresivamente desde 6 mm de (OR: 3,60; IC 95%: 2,0 a 6,47; 3 estudios; 21753 embriones transferidos; I^2 : 0%) a hasta 16 mm de espesor (OR: 1,65; IC 95%: 1,03 a 2,67; 1 estudio; 4013 embriones transferidos). La meta-regresión identifica una asociación lineal significativa entre el punto de corte utilizado para estratificar el espesor endometrial y la probabilidad de implantación embrionaria ($p < 0,0001$). El modelo lineal de la regresión de la diferencia de riesgos ($y = -0,0169x + 0,295$) permite la

estimación del NNH correspondiente al estrato inferior definido por cada punto de corte, que se representa en la figura 1.

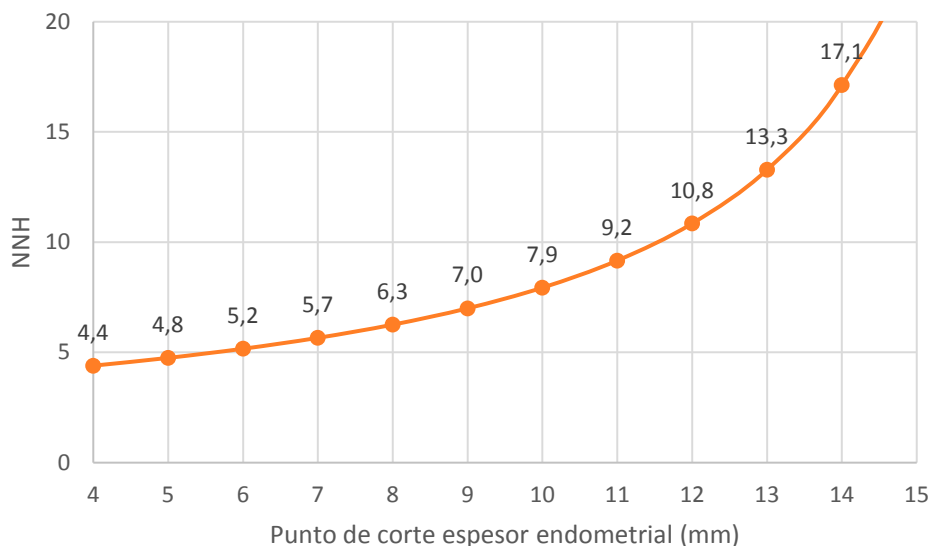


Figura 1: Número de embriones transferidos necesario para perder una implantación (NNH) al transferir por debajo del punto de corte de espesor endometrial.

Puede apreciarse cómo transferir en fresco con endometrios < 7 mm determina la pérdida de una implantación embrionaria por cada 5-6 embriones transferidos. Dicha pérdida se reduce a 1 embrión por cada 9-10 transferidos si el punto de corte adoptado es 11 mm.

Gestación clínica

Este desenlace ha sido considerado por todos los metaanálisis previamente publicados. Los estudios que estudian esta asociación comparando los espesores endometriales medios han concluido que el espesor endometrial en el día de la administración de HCG fue superior en las pacientes gestantes en comparación con las que no gestaron, resultado en el que coinciden el metaanálisis de Momeni (1) (Diferencia ponderada de medias: 0,4; IC 95%: 0,22 a 0,58) (1) y el más reciente de Wu (6) (Diferencia ponderada de medias: 0,03; IC 95%: 0,00 a 0,06 mm).

El análisis de la probabilidad de gestación clínica estratificando el espesor endometrial por diferentes puntos de corte ha sido realizado por los cuatro metaanálisis restantes (2-5). El estudio de Kasius (2) evalúa el efecto para un rango de puntos de corte comprendido entre 6 y 12 mm, y halla efecto significativo a favor del estrato de mayor espesor endometrial desde 7 mm (OR: 0,42; IC 95%: 0,27 a 0,67; 9 estudios) a 10 mm (OR: 0,68; IC 95%: 0,61 a 0,76; 7

estudios). En el mismo sentido concluye el metaanálisis publicado por Craciunas (3), que estima la existencia de diferencias significativas en la frecuencia de gestación a favor de las pacientes con espesor endometrial por encima de todos los puntos de corte analizados. La magnitud de la diferencia significativa fue decreciendo progresivamente desde la división del espesor por 6 mm (RR: 1,85; IC 95%: 1,28 a 2,67; 4 estudios) hasta la división por 17 mm (RR: 1,14; IC 95%: 1,06 a 1,24; 3 estudios). El estudio de Gao (4) analiza el efecto considerando un solo punto de corte (8 mm de espesor endometrial), y también detecta diferencias significativas a favor del estrato con espesor superior (OR: 0,53; IC 95%: 0,45 a 0,62; 20 estudios). Finalmente, el metaanálisis de Liao (5) concluye que el espesor endometrial inferior a 7 mm se asocia a menor frecuencia de gestación clínica (OR: 0,36; IC 95%: 0,28 a 0,47; 13 estudios), diferencia que no se observó en cambio al comparar las transferencias realizadas con endometrios intermedios (7 a 10 mm) frente a los ciclos con endometrio > 14 mm (OR: 1,22; IC 95%: 1,0 a 1,49; 13 estudios).

El metaanálisis elaborado para la presente Guía analiza conjuntamente 48 estudios observacionales que estiman el efecto del espesor endometrial dicotomizándolo por puntos de corte comprendidos entre 4 y 19 mm, y por medio de un modelo de efectos aleatorios. Se han estimado mayores frecuencias de gestación clínica en las pacientes con endometrios superiores o iguales al punto de corte para los comprendidos entre 4 mm (OR: 44,98; IC 95%: 2,74 a 738,19; 1 estudio; 20086 transferencias) y 16 mm (OR: 1,4; IC 95%: 1,24 a 1,57; 7 estudios; 50839 transferencias; I^2 : 0%) (tabla 1.2.2). De forma análoga a la estimación obtenida para implantación embriónica, la magnitud del efecto, aun conservando la significación, fue decreciendo con el aumento del punto de corte considerado. Este descenso presentó una tendencia lineal significativa ($p < 0,0001$) confirmada por la meta-regresión, cuya modelización ($y = -0,0273x + 0,41$) permite estimar la magnitud del efecto en términos de NNH, como se ilustra en la figura 2.

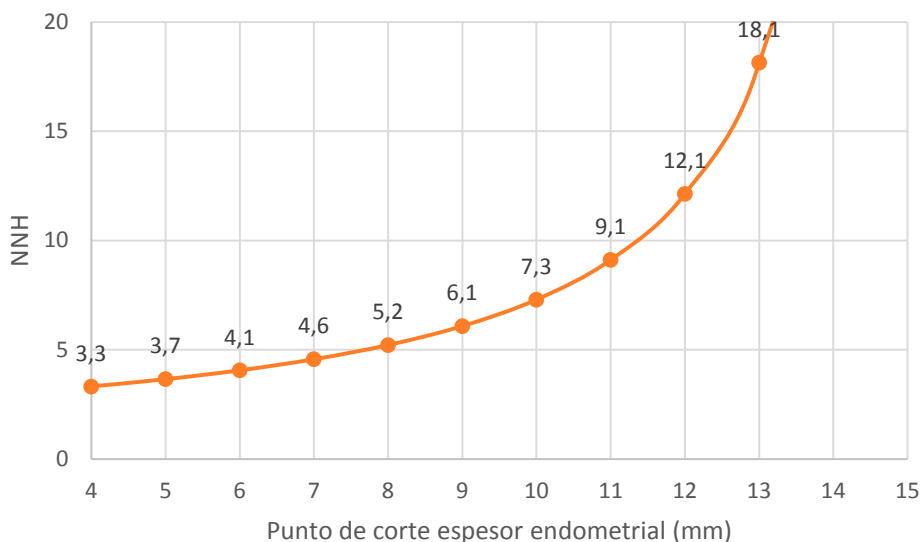


Figura 2: Número de transferencias en fresco necesario para perder una gestación clínica (NNH) al transferir por debajo del punto de corte de espesor endometrial.

La figura 2 expresa que el NNH estimado para la transferencia por debajo de 7 mm de espesor (en comparación con ≥ 7 mm) determina que se pierda una gestación clínica por cada 4-5 transferencias realizadas. Si se transfiere con un espesor endometrial ≥ 11 mm, dicha pérdida se produce por cada 9 transferencias.

El perfil exponencial de la progresión del NNH a medida que aumenta linealmente el punto de corte dificulta escoger un único espesor endometrial como umbral para la toma de decisiones clínica, lo que probablemente explica la baja capacidad discriminativa en relación con la obtención de gestación que los metaanálisis de Kasius y Craciunas conceden al espesor endometrial analizado por medio de un punto de corte único, como expresan las áreas bajo la curva ROC bajas, así como las probabilidades pre y post-prueba estimadas (2, 3). En vez de la identificación de un umbral crítico, la observación del perfil de NNH obtenido por meta-regresión permite definir tres intervalos de espesor endometrial, caracterizados por alto riesgo de pérdida de efectividad (< 7 mm), de riesgo bajo (≥ 7 mm a < 11 mm) y de riesgo muy bajo (≥ 11 mm).

Gestación evolutiva

El efecto del espesor endometrial sobre la frecuencia de gestación evolutiva no ha sido evaluado de forma específica por los metaanálisis disponibles, ya que los dos estudios que la consideran analizan este desenlace como variable combinada gestación evolutiva/nacido vivo (2, 4). Al respecto de esta variable combinada, el metaanálisis de Kasius (2) analiza el efecto por medio de un solo punto de corte (7 mm), sin hallar asociación significativa (OR: 0,38; IC 95%: 0,09 a 1,54; 3 estudios) mientras

que el estudio de Gao (4) sí estima efecto desfavorable del espesor endometrial ≤ 8 mm (OR: 0,53; IC 95%: 0,43 a 0,65; 9 estudios)

Hemos analizado de forma específica este desenlace, por medio del análisis conjunto de 7 estudios observacionales que proporcionan frecuencias de gestación evolutiva relativas a transferencias en fresco, y que aplican definiciones de resultado predominantemente ajustadas a criterios de consensos internacionales. El análisis ha considerado los puntos de corte utilizados por los estudios incluidos (5 a 15 mm), y las estimaciones de efecto no han seguido, como en los resultados precedentes, una tendencia lineal uniforme. Así, la frecuencia de gestación evolutiva resultó superior para las pacientes con espesores endometriales iguales o superiores a 6, 7, 8, 12, 14 y 15 mm (en comparación con los respectivos estratos inferiores, mientras que no se observó efecto significativo en los análisis de puntos de corte de 9 y 10 mm (tabla 1.2.3). Los efectos estimados para estos dos últimos puntos de corte se basan en análisis de menor número de observaciones en comparación con otros efectos, y también están afectados por mayor nivel de heterogeneidad, lo que puede estar en relación con la discontinuidad que crean en la tendencia global de efectos. El ajuste lineal por meta-regresión no resultó significativo para este desenlace, lo que no permite la estimación del NNH en función del espesor endometrial.

Nacido vivo

El metaanálisis de Liao (5) analiza específicamente el efecto del espesor endometrial sobre la probabilidad de obtener nacido vivo mediante transferencia embrionaria en fresco. En consonancia con los resultados obtenidos para otros desenlaces relativos a efectividad, este autor concluye que la transferencia realizada con endometrio de espesor inferior a 7 mm resulta significativamente menos efectiva (OR: 0,47; IC 95%: 0,37 a 0,61; 8 estudios). Sin embargo, este estudio no ha hallado diferencias significativas en las frecuencias de nacido vivo obtenidas por transferencia con endometrios > 14 mm y con endometrios de 7-14 mm (OR: 1,08; IC 95%: 0,68 a 1,2; 4 estudios)

El metaanálisis realizado originalmente para la presente Guía incluye 22 estudios observacionales que han analizado el efecto del espesor endometrial dicotomizando sus distribuciones por puntos de corte comprendidos entre 4 y 18 mm. Las estimaciones, basadas nuevamente en un modelo de efectos aleatorios, identifican asociación significativa entre mayor espesor endometrial e incremento de la frecuencia de nacido vivo desde puntos de corte de ≥ 6 mm (OR: 2,36; IC 95%: 1,79 a 3,13; 10 estudios; 131568 transferencias; I^2 : 57%) y de ≥ 15 mm (OR: 1,49; IC 95%: 1,26 a 1,77; 8 estudios; 78155 transferencias; I^2 : 78%), en sucesión ininterrumpida y con magnitudes de efecto con tendencia decreciente a medida que progresa el punto de corte (tabla 1.2.4). El ajuste lineal de la evolución del efecto resultó significativo ($p < 0,0001$) y el modelo obtenido ($y = -0,0152x + 0,26$) permite la estimación del NNH según punto de corte (figura 3).

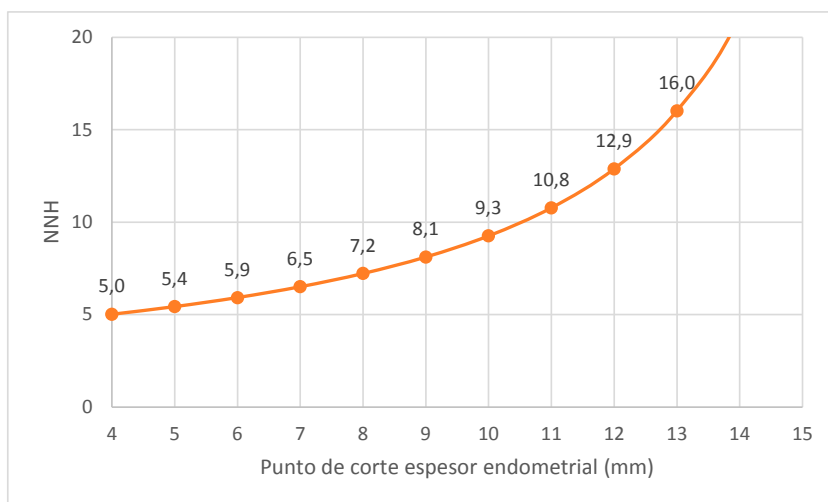


Figura 3: Número de transferencias en fresco necesario para perder un nacido vivo (NNH) al transferir por debajo del punto de corte de espesor endometrial.

Como puede apreciarse en la evolución exponencial del NNH, el efecto desfavorable de transferir con espesores endometriales < 7 mm es la pérdida de un nacido vivo por cada 6-7 transferencias en fresco. Dicho efecto se reduce a un nacido vivo menos por cada 10-11 transferencias si estas se realizan con endometrios de 11 mm o más de espesor.

Seguridad

Aborto

La hipótesis de que la escasa proliferación endometrial podría incrementar el riesgo de aborto, al igual que reduce la probabilidad de implantación, ha sido contrastada por un número relativamente escaso de estudios, que han sido objeto de dos metaanálisis (4, 5). Los resultados del análisis agregado de Gao indican que el riesgo de aborto es superior en ciclos de transferencia embrionaria en fresco con espesores endometriales inferiores a 8 mm, en comparación con transferencias realizadas en endometrios ≥ 8 mm (OR: 1,45; IC 95%: 1,01 a 2,08; 11 estudios) (4). Por el contrario, el metaanálisis de Liao no detecta diferencias significativas en la frecuencia de aborto al comparar los ciclos con endometrio < 7 mm con los que presentaron mayor espesor endometrial (OR: 1,39; IC 95%: 1,0 a 1,94; 7 estudios), ni tampoco al comparar las frecuencias de aborto en ciclos con espesor endometrial > 14 mm frente a las transferencias con espesor endometrial intermedio (OR: 0,0; IC 95%: 0,69 a 1,19; 7 estudios) (5).

El metaanálisis realizado para la Guía incluye resultados de 20 estudios observacionales que evalúan el riesgo de aborto según puntos de corte de espesor endometrial comprendidos entre 4 y 17 mm. El riesgo de aborto fue significativamente menor en los ciclos con gestación obtenida por transferencia en fresco realizada desde espesores endometriales ≥ 6 mm (OR: 0,57; IC 95%: 0,39 a 0,81; 7 estudios; 36008 gestaciones; I^2 : 0%) hasta ≥ 10 mm (OR: 0,63; IC 95%: 0,41 a 0,99; 9 estudios; 39274 gestaciones; I^2 : 96%). A partir de 12 mm, algunos puntos de corte determinan diferencias significativas (12, 14 y 15 mm) mientras que no se observan estratificando por otros (13, 16 y 17 mm) (tabla 1.2.5). El ajuste al modelo lineal de la evolución del efecto según punto de corte resultó significativo ($y=0,0143x-0,209$; $p<0,05$), y la estimación del valor el NNH por punto de corte se representa en la figura 4.

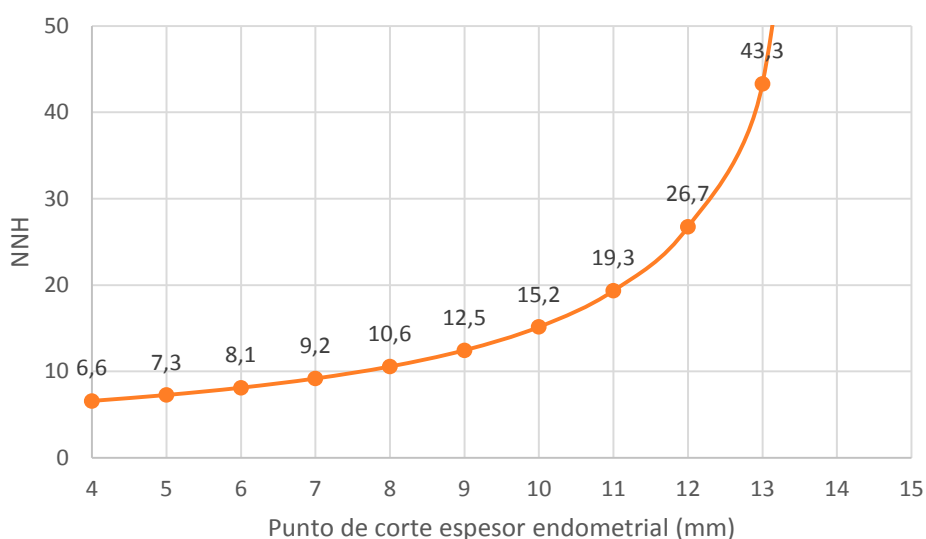


Figura 4: Número de gestaciones obtenidas por transferencias en fresco necesario para que acontezca un aborto (NNH) al transferir por debajo del punto de corte de espesor endometrial.

De nuevo se aprecia como el riesgo de aborto puede resumirse considerando tres intervalos: elevado (NNH inferior a 11) para transferencias por debajo de 8 mm, intermedio (NNH entre 11 y 20) para transferencias entre 8 mm y < 11 mm, y bajo (NNH > 19) para transferencias con espesor endometrial ≥ 11 mm.

Embarazo ectópico

El efecto del espesor endometrial sobre la frecuencia de esta complicación de la gestación obtenida por FIV no ha sido objeto de metaanálisis previo, quizá por la escasez de estudios al respecto. Hemos incluido 5 estudios observacionales en la síntesis cuantitativa de efectos, que ha sido realizada, al igual que para el resto de los desenlaces, aplicando un modelo de efectos aleatorios. Como se

describe en la tabla 1.2.6, aunque la frecuencia de gestación ectópica fue menor en los estratos de mayor espesor endometrial, los contrastes metaanalíticos de diferencias de proporciones no resultaron significativos, salvo para 15 mm, punto de corte más elevado de los analizados. No obstante, a generar esta diferencia significativa contribuyen los datos de un solo estudio analizable. Por este motivo, la significación detectada en el ajuste de obtenido por meta-regresión ($y=-0,0044x+0,0529$; $p < 0,0001$) ha de ser valorada con cautela. La estimación del NNH según punto de corte se representa en la figura 5.

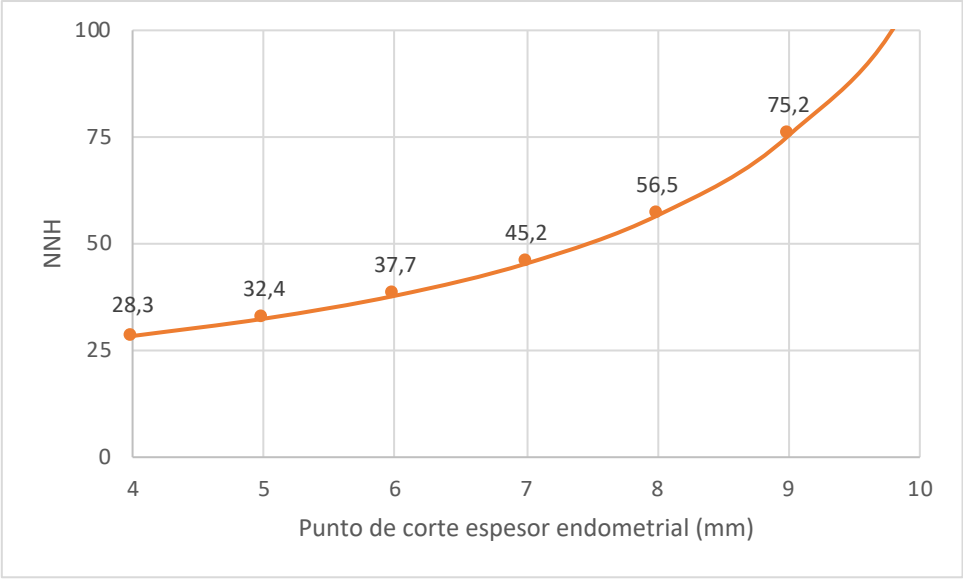


Figura 5: Número de gestaciones obtenidas por transferencias en fresco necesario para que acontezca un embarazo ectópico (NNH) al transferir por debajo del punto de corte de espesor endometrial.

RECOMENDACIONES:

Se debería evitar la transferencia embrionaria en fresco en ciclos con espesor endometrial menor de 7 mm, con el objetivo de mejorar la frecuencia de implantación embrionaria, gestación clínica y nacido vivo, así como para reducir el riesgo de aborto.	DÉBIL ⊕⊕○○
El efecto favorable del mayor espesor endometrial sobre el incremento de la frecuencia de implantación embrionaria, gestación clínica y nacido vivo, y sobre la reducción del riesgo de aborto es progresivo, por lo que a mayor grosor endometrial corresponde una mayor efectividad del procedimiento, en especial a partir de 11 mm.	DÉBIL ⊕⊕○○
La asociación entre el espesor endometrial y el riesgo de gestación ectópica está respaldada por datos que no permiten fundamentar recomendaciones, aunque parece menor a partir de 9 mm de espesor	RBPC*

**RBPC: Recomendación de Buena Práctica Clínica*

REFERENCIAS:

1. Momeni M, Rahbar MH, Kovanci E. A meta-analysis of the relationship between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization cycles. *J Hum Reprod Sci* 2011;4(3):130-7.
2. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJ, Mol BW, Opmeer BC, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20(4):530-41.
3. Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens JJ, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25(2):202-23.
4. Gao G, Cui X, Li S, Ding P, Zhang S, Zhang Y. Endometrial thickness and IVF cycle outcomes: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2020;40(1):124-33.
5. Liao Z, Liu C, Cai L, Shen L, Sui C, Zhang H, et al. The effect of endometrial thickness on pregnancy, maternal, and perinatal outcomes of women in fresh cycles after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:814648.

6. Wu J, Sheng J, Wu X, Wu Q. *Ultrasound-assessed endometrial receptivity measures for the prediction of in vitro fertilization-embryo transfer clinical pregnancy outcomes: A meta-analysis and systematic review. Exp Ther Med 2023;26(3):453.*

Pregunta PICO 1.2.

¿Existe un espesor endometrial por debajo del cual empeoren los resultados de la criotransferencia embrionaria?

La asociación entre espesor endometrial y resultado de la criotransferencia (CT) ha sido analizada por dos revisiones sistemáticas con metaanálisis previas (1, 2). El estudio de Craciunas (1) analiza la frecuencia de gestación clínica en función del espesor endometrial en el día del inicio de la suplementación con progesterona en ciclos de criotransferencia sustituidos, y considerando para el análisis los espesores endometriales comprendidos entre 6 y 17 mm. Sin embargo, no proporciona medidas de efecto, sino de capacidad discriminativa (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positiva y negativo y razón de verosimilitud positiva y negativa).

El segundo metaanálisis, publicado por Gao en 2020 (2), selecciona estudios que analizan ciclos sustituidos de CT que dicotomizan el espesor endometrial en el día de inicio de la progesterona por 8 mm, y proporciona estimaciones de efectos para cuatro resultados de los ciclos de criotransferencia: implantación embrionaria, gestación clínica, aborto y gestación evolutiva/nacido vivo).

Efectividad

Implantación embrionaria

El metaanálisis de Gao (2) incluyó un solo estudio al respecto de este resultado, y concluyó la ausencia de efecto significativo (OR: 0,93; IC 95%: 0,39 a 2,11; 1 estudio).

Hemos realizado en análisis conjunto de 3 estudios realizados sobre ciclos de criotransferencia sustituidos, que analizan el efecto del espesor endometrial en el día del inicio de progesterona estratificándolo por puntos de corte de entre 6 a 13 mm (tabla 1.3.1). Se aprecian efectos significativos en los análisis por puntos de corte comprendidos entre 6 mm (OR: 2,3; IC 95%: 1,85 a 2,84; 1 estudio; 18754 criotransferencias) y 11 mm (OR: 1,19; IC 95%: 1,08 a 1,3; 1 estudio; 18754 criotransferencias), con tendencia al descenso de la magnitud del efecto a medida que sube el punto de corte. El ajuste lineal de la evolución del efecto según el punto de corte resultó significativa ($y = -0.0282x + 0.344$; $p < 0,0001$), y la función de estimación del NNH se representa en la figura 1. La gráfica expresa cómo la pérdida de oportunidad asociada al endometrio de menor espesor es ya menor de 1 implantación perdida por cada 10 embriones transferidos a partir de endometrios con espesor ≥ 9 mm.

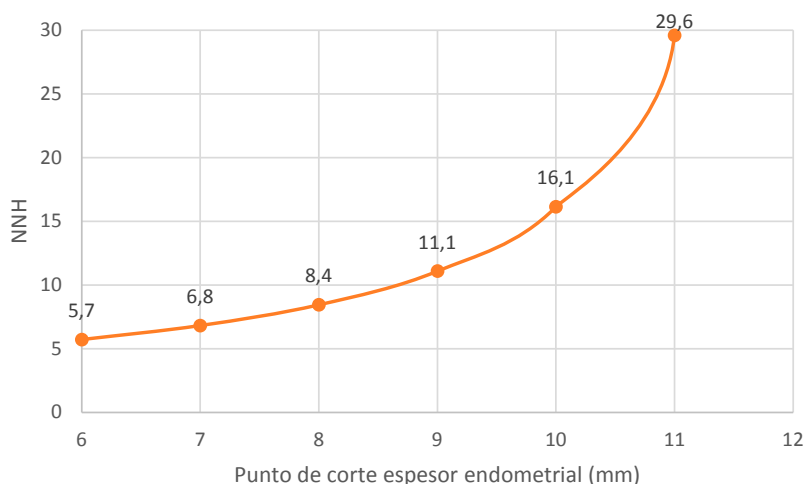


Figura 1: Número de embriones transferidos tras descriogenización necesario para perder una implantación embrionaria (NNH) al transferir por debajo del punto de corte de espesor endometrial.

Gestación clínica

El metaanálisis de Gao (2) concluye que en los ciclos de CT con espesor endometrial ≤ 8 mm existe menor probabilidad de gestación clínica, en comparación con ciclos cuyo endometrio el en día de inicio de progesterona exógena tenía un espesor > 8 mm (OR: 0,66; IC 95%: 0,45 a 0,99; 7 estudios) (Gao 2020).

Nuestro metaanálisis incluye los resultados de 17 estudios, que analizan el efecto del espesor endometrial en un rango de 4 a 18 mm. Las estimaciones obtenidas indican que los ciclos con espesor endometrial por encima del punto de corte presentaron mayor frecuencia de gestación clínica en comparación con los ciclos con menor espesor endometrial, y del mismo modo, que la magnitud del efecto va disminuyendo progresivamente a medida que asciende el punto de corte. Así, la dicotomización por espesor ≥ 5 mm determina una OR de 3,23 (IC 95%: 1,58 a 6,59; 1 estudio; 18942 criotransferencias), que va decreciendo hasta el punto de corte ≥ 11 mm (OR: 1,23; IC 95%: 1,09 a 1,39; 4 estudios; 11937 criotransferencias; I^2 : 0%), y que deja de ser significativo cuando el punto de corte es ≥ 12 mm (tabla 1.3.2). La meta-regresión mostró una tendencia lineal significativa al descenso de la magnitud del efecto a medida que se incrementa el punto de corte ($y = -0,0206x + 0,271$; $p < 0,0001$). Expresando la diferencia de riesgos estimada por la regresión en términos de NNH, se obtiene la función que representa la figura 2.

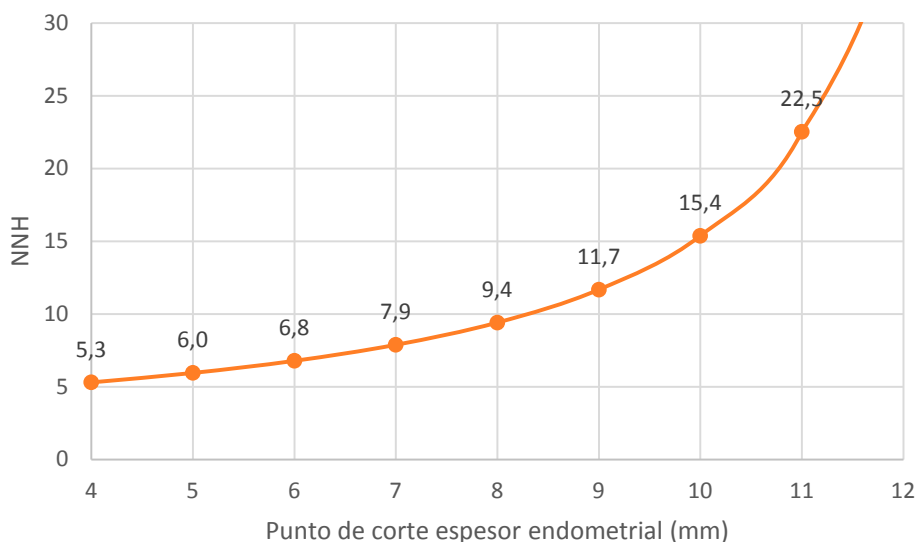


Figura 2: Número de criotransferencias en fresco necesario para perder una gestación clínica (NNH) al transferir por debajo del punto de corte de espesor endometrial.

Puede apreciarse como el riesgo de perder una gestación se reduce casi a 1/10 a partir de espesores endometriales ≥ 8 mm, y a 1/15 cuando el endometrio presenta espesor ≥ 10 mm

Gestación evolutiva

El efecto del espesor endometrial sobre la probabilidad de gestación evolutiva por medio de criotransferencia ha sido analizada por un único estudio (3), que observó una reducción de la frecuencia de gestación evolutiva en criotransferencias con grosor endometrial < 9 mm en comparación con las que se realizaron con endometrios ≥ 9 mm (OR: 0,52; IC 95%: 0,36 a 0,74).

Nacido vivo

El metanálisis de Gao (2) no estudia específicamente este desenlace, sino una variable combinada 'gestación evolutiva/nacido vivo', que se asoció significativamente con el espesor endometrial en el día de inicio de la progesterona si se analiza dicotomizando por 8 mm. La frecuencia estimada de gestación evolutiva/nacido vivo fue significativamente más baja cuando el espesor endometrial era inferior a 8 mm (OR: 0,88; IC 95%: 0,81 a 0,96; 3 estudios).

Con el fin de estimar la asociación con la frecuencia de nacido vivo, hemos analizando conjuntamente 12 estudios sobre resultado de criotransferencia. De forma análoga a

las estimaciones para gestación clínica, la frecuencia de nacido vivo fue superior en los ciclos cuyo endometrio se encontraba por encima del punto de corte. Esta diferencia mantuvo la significación para los puntos de corte comprendidos entre 4 mm y 8 mm, con una tendencia al descenso de la OR a medida que se incrementa el punto de corte (tabla 1.3.3). La diferencia de efectos dejó de ser significativa a partir del punto de corte de ≥ 9 mm. La evolución de la magnitud del efecto se ajustó de forma significativa a un modelo lineal ($y = -0,031x + 0,353$), lo que permite modelizar las diferencias de riesgo y los valores de NNH correspondientes, que se muestran en la figura 3.

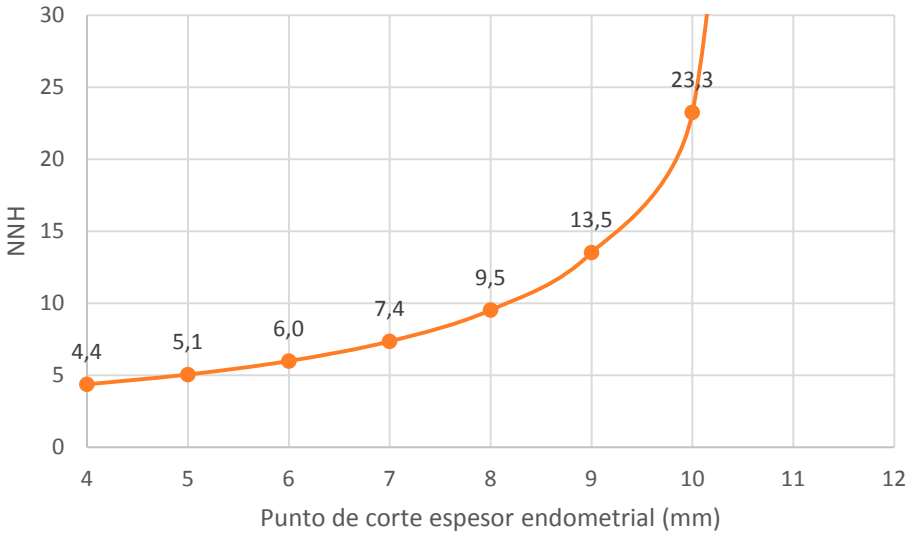


Figura 3: Número de criotransferencias en fresco necesario para perder un nacido vivo (NNH) al transferir por debajo del punto de corte de espesor endometrial.

La criotransferencia con endometrios de espesor < 8 mm determina una pérdida cercana a 1 nacido vivo por cada 10 criotransferencias, que se reduce a 1 cada 13 criotransferencias a partir de 11 mm, y a 1 cada 23 criotransferencias si el grosor endometrial es ≥ 10 mm.

Seguridad

Aborto

El estudio de Gao (2) no encuentra asociación significativa entre el espesor endometrial en el día de inicio de progesterona y la frecuencia de aborto en ciclos de criotransferencia, estimación basada en ún único estudio que estratifica el grosor endometrial en 8 mm (OR: 1,01; IC 95%: 0,66 a 1,43; 1 estudio) (Gao 2022).

Hemos elaborado un metaanálisis original para reevaluar esta asociación, que ha incluido 8 estudios que analizan el riesgo de aborto en función de espesor endometrial estratificado por puntos de corte que van desde 4 mm a 19 mm, aunque el bajo número de observaciones referidas a los extremos de este rango impiden obtener estimaciones para 4, 18 y 19 mm (tabla 1.3.4). Se estimaron diferencias en la frecuencia de aborto para dos puntos de corte (≥ 6 mm vs < 6 mm: OR: 0,47; IC 95%: 0,32 a 0,68; 5 estudios; 114710 criotransferencias; I^2 : 0% y ≥ 8 mm vs < 8 mm: OR: 0,85; IC 95%: 0,77 a 0,93; 9 estudios; 26322 criotransferencias; I^2 : 0%) que indican mayor riesgo de aborto en ciclos con endometrio inferior al punto de dicotomización. Aún así, la meta-regresión lineal resultó significativa ($y = 0,057x - 0,521$; $p < 0,05$). El modelo de evolución del NNH generado por la regresión se muestra en la figura 4. La magnitud del riesgo de aborto se reduce de forma muy relevante al transferir en endometrios con espesor ≥ 8 mm, y aún más con ≥ 9 mm.

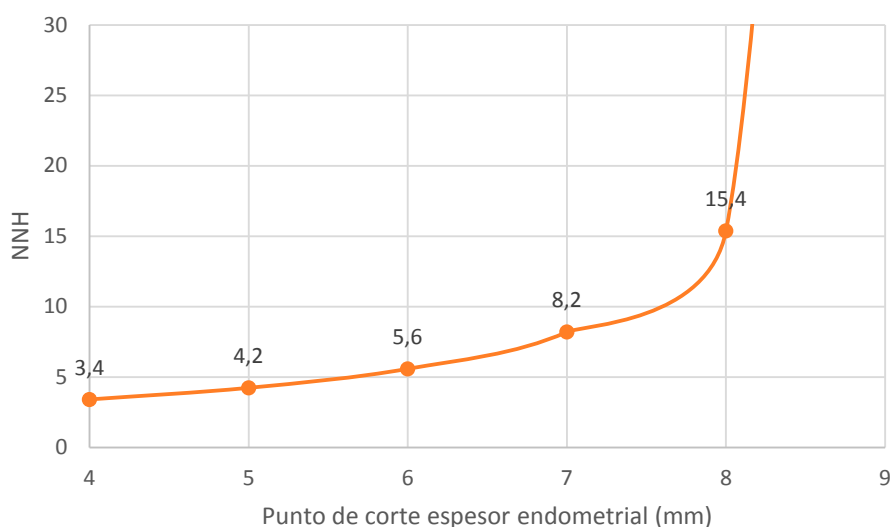


Figura 4: Número de gestaciones obtenidas por criotransferencia en fresco necesario para que acontezca un aborto (NNH) al transferir por debajo del punto de corte de espesor endometrial.

Embarazo ectópico

Este desenlace de seguridad no ha sido analizado por los metaanálisis publicados. Se ha realizado una síntesis cuantitativa por medio de un modelo de efectos aleatorizados, como en el resto de las estimaciones originales presentadas. Se ha incluido un total de 3 estudios primarios, que analizan el efecto del espesor endometrial en criotransferencia sobre riesgo de gestación ectópica, considerando puntos de corte comprendidos entre 6 y 14 mm. Como se resume en la tabla 1.3.5, el riesgo de embarazo ectópico se estima significativamente inferior en las criotransferencias con endometrios de mayor espesor para varios puntos de corte (≥ 6 mm, ≥ 7 mm, ≥ 8 mm, ≥ 10 mm y ≥ 14 mm), aunque

este efecto no se aprecia en los análisis referidos a puntos de corte intermedios (≥ 11 mm, ≥ 12 mm, ≥ 13 mm).

La ausencia de tendencia lineal, probablemente relacionada con el bajo número de observaciones, no permitió un ajuste significativo, por lo que no se puede modelizar la evolución del NNH para gestación ectópica en ciclos de criotransferencia sustituidos.

RECOMENDACIONES:

Se debería evitar la criotransferencia embrionaria en ciclos sustituidos con espesor endometrial menor de 8 mm, con el objetivo de mejorar la frecuencia de implantación embrionaria, gestación clínica y nacido vivo, así como para reducir el riesgo de aborto.	DÉBIL ⊕⊕○○
El efecto favorable del mayor espesor endometrial sobre el incremento de la frecuencia de implantación embrionaria, gestación clínica y nacido vivo, por lo que a mayor grosor endometrial corresponde una mayor efectividad del procedimiento, en especial a partir de 10 mm.	DÉBIL ⊕⊕○○
La asociación entre el espesor endometrial y el riesgo de gestación ectópica está respaldado por datos que no permiten fundamentar recomendaciones, aunque parece menor a partir de 9 mm de espesor	RBPC*

REFERENCIAS:

1. Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens JJ, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25(2):202-23.
2. Gao G, Cui X, Li S, Ding P, Zhang S, Zhang Y. Endometrial thickness and IVF cycle outcomes: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2020;40(1):124-33.
3. El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, et al. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril* 2008;89(4):832-9.

II. Metodología diagnóstica en la paciente con endometrio fino

Pregunta PICO 2.1.

¿Cuál es el valor del patrón endometrial en el diagnóstico etiológico del endometrio fino/refractario?

El examen combinado del patrón endometrial en mujeres con endometrio fino sólo ha sido abordado en algunos estudios pequeños que dividen la población en función de un punto de corte de grosor y de la presencia de un patrón trilaminar (A) o no trilaminar (B). en un estudio retrospectivo de cohortes encontraron que la frecuencia de embarazo clínico en pacientes con grosor endometrial mayor de 8 mm y patrón A era significativamente mayor que en patrón B, pero no observaron diferencias en las frecuencias de gestación clínica al comparar ambos patrones en pacientes con endometrio menor de 8 mm, ni tampoco en la frecuencia de nacido vivo entre los dos patrones, independientemente del grosor.

El estudio de Zhao et al.(2) clasificó la muestra analizada en 3 grupos: grosor endometrial ≤ 7 mm, entre 7 y 14 mm y ≥ 14 mm, y sólo halló diferencias significativas al comparar el patrón A (triple línea con una línea hiperecoica central rodeada por dos capas hipoeoicas) con el patrón B (patrón isoecogénico intermedio con la misma ecorrefringencia que el miometrio circundante y una línea ecogénica central mal definida) y con el C (endometrio hiperecogénico homogéneo) en el subgrupo de endometrios entre 7 y 14 mm. Sin embargo, estas diferencias no se observaron en el resto de los subgrupos de espesor endometrial. La misma autora publicó otro estudio posterior analizando 3319 pacientes. Las frecuencias de gestación clínica variaron significativamente según el patrón endometrial el día de la administración de HCG (55,2%, 50,9% y 37,4% para los patrones A, B y C, respectivamente). Se encontró también una correlación lineal positiva entre el espesor endometrial el día de la administración de HCG y la tasa de embarazo clínico. Los autores concluyen que aunque el endometrio con triple línea o mayor espesor puede favorecer el embarazo, la utilidad de las características endometriales combinadas para predecir el resultado del tratamiento es insuficiente (3).

Pregunta PICO 2.2.

¿Cuál es el valor del volumen endometrial en el diagnóstico del endometrio fino/refractario?

El volumen endometrial ha sido poco estudiado en el subgrupo de pacientes con endometrio fino. Los datos disponibles al respecto proceden de estudios en población con todos los grosores endometriales de la población a estudio. Zhang et al.(4) analizan la utilidad de una escala cuantitativa para la evaluación de la receptividad endometrial basada en las observaciones de un estudio retrospectivo sobre 562 pacientes que se sometieron por primera vez a criotransferencia de embriones (FET). No hubo diferencias significativas entre las pacientes gestantes y las no gestantes ni en el volumen endometrial ni en el resto de los parámetros analizados.

Pregunta PICO 2.3.

¿Cuál es el valor de la vascularización endometrial en el diagnóstico del endometrio fino/refractario?

El patrón de vascularización endometrial ha sido poco estudiado en pacientes con endometrio fino. Los primeros estudios se realizaron utilizando escalas subjetivas de vascularización sin que hubiese un estándar en los ajustes de los parámetros de medición. Los más recientes han sido realizados utilizando parámetros objetivos medidos en volúmenes adquiridos con eco 3D, con determinación automatizada de los índices de vascularización, flujo y los combinados de flujo-vascularización (5).

Un meta-análisis reciente de Wu et al. (6) incluye 14 estudios y valora diferentes parámetros relacionados con la receptividad endometrial. Los resultados mostraron que las pacientes que gestaron tras la transferencia presentaban mayor espesor [Diferencia ponderada de medias (DMP)=0,03; IC 95%: 0,00 a 0,06; p=0,022] y mayor volumen endometrial (DMP=0,41; IC 95%: 0,07 a 0,74; p=0,017) en comparación con las no gestantes. También resultaron superiores el índice de vascularización (VI) (DMP= 0,79; IC 95%: 0,56 a 1,03; p> 0,001), el índice de flujo (FI) (DMP=1,82; IC 95%: 0,83 a 2,81; p<0,001) y el índice de flujo de vascularización (FV) (DMP=1,58; IC 95%: 0,91 a 0,24; p<0,001) en las pacientes gestantes. La razón sistólica/diastólica (S/D) de la onda de velocidad de flujo (OVF) de la arteria uterina del grupo de gestación fue significativamente menor que la del grupo no gestante (DMP= 4,92; IC 95%: 8,28 a 1,56; p = 0,004). Sin embargo, no encontró diferencias significativas entre el índice de resistencia (RI) y el índice de pulsatilidad (PI) de las arterias uterinas entre ambos grupos.

RECOMENDACIÓN

En pacientes con endometrio persistentemente fino, no se **debería utilizar ni el patrón, ni el volumen, ni los valores de vascularización endometrial** con el propósito de realizar un diagnóstico etiológico o determinar el pronóstico, ya que ninguno de estos parámetros parece asociarse con los resultados reproductivos.

DÉBIL
⊕○○○

REFERENCIAS

1. Yang W, Zhang T, Li Z, Ren X, Huang B, Zhu G, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting clinical outcomes of frozen embryo transfer cycles with morphological good-quality blastocyst: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(2):e9577.
2. Zhao Y, Xu A, Liu D, Liu N, Li Y, Yao Z, et al. An endometrium of type C along with an endometrial thickness of < 8 mm are risk factors for ectopic pregnancy after stimulated cycles with fresh embryo transfer. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):713.
3. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Endometrial pattern, thickness and growth in predicting pregnancy outcome following 3319 IVF cycle. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(3):291-8.
4. Zhang Q, Wang X, Zhang Y, Lu H, Yu Y. Nomogram prediction for the prediction of clinical pregnancy in Freeze-thawed Embryo Transfer. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):629.
5. Zhang CH, Chen C, Wang JR, Wang Y, Wen SX, Cao YP, et al. An endometrial receptivity scoring system basing on the endometrial thickness, volume, echo, peristalsis, and blood flow evaluated by ultrasonography. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:907874.
6. Wu J, Sheng J, Wu X, Wu Q. Ultrasound-assessed endometrial receptivity measures for the prediction of in vitro fertilization-embryo transfer clinical pregnancy outcomes: A meta-analysis and systematic review. *Exp Ther Med*. 2023;26(3):453.

III. Factores causales asociados al endometrio fino

Pregunta PICO 3.1.

¿Qué grado de certeza existe acerca de los factores etiológicos asociados a endometrio fino?

La relación existente entre las alteraciones uterinas, bien sean congénitas o adquiridas, y la presencia de un endometrio fino no está bien documentada y existe poca literatura publicada al respecto, aunque en la práctica clínica diaria existen una serie de causas que son bien conocidas por los expertos en reproducción.

1. Denudación y sinequias uterinas

Entre los diferentes factores asociados, el más estudiado y documentado es la presencia de adherencias intrauterinas. Estas adherencias, que pueden ser bandas de tejido mucoso, fibroso o fibromuscular, se forman en la cavidad uterina como consecuencia de lesiones en la capa basal del endometrio. Pueden obliterar parcial o completamente la cavidad uterina, resultando en distintos grados de severidad. El síndrome de Asherman, que representa el grado más severo, se asocia principalmente con lesiones en esta capa basal del endometrio. Aunque la causa más frecuente de estas lesiones es un legrado, también pueden surgir después de otros procedimientos como miomectomías, metroplastias, cesáreas, partos complicados o infecciones uterinas. Se ha observado que un legrado realizado en un útero gestante o recientemente gestante, como en el caso de restos gestacionales retenidos, aumenta el riesgo de formar adherencias intrauterinas. Las pacientes con adherencias intrauterinas suelen tener endometriosis finos por dos causas principales: por un lado, a la destrucción del endometrio normal que es sustituido por tejido fibroso cicatricial y por otro, a la disminución del volumen de la cavidad uterina (1)

Un paso previo a la formación de adherencias es la afectación de la capa basal endometrial que se produce como consecuencia de legrados repetidos. Se ha observado que a medida que se incrementa el número de legrados, aumenta el riesgo de lesión de la capa basal y de menor proliferación endometrial. En consecuencia, resulta muy relevante prestar atención a la historia clínica de legrados previos en pacientes con endometrio fino (2)

Determinadas terapias utilizadas en el tratamiento oncológico en pacientes fértiles pueden afectar directa o indirectamente al grosor endometrial, sobre todo la utilización de radioterapia directamente sobre la pelvis. La afectación endometrial parece causada por un doble mecanismo, que incluye el potencial fallo ovárico secundario al tratamiento por un lado y la lesión radiogénica del útero por otro. Esta última resulta

dosis-dependiente, y cursa generalmente con una disminución del volumen uterino, con reducción del espesor endometrial y con afectación del flujo vascular (3).

2. Anomalías congénitas uterinas

La relación entre anomalías uterinas congénitas y endometrio fino apenas está documentada con escasos trabajos publicados (4). Podemos afirmar que aquellas anomalías uterinas que afecten al volumen de la cavidad uterina pueden secundariamente afectar al grosor y desarrollo endometrial. Así, en los casos de útero dismórfico en los que existe un estrechamiento de la cavidad por engrosamiento de paredes laterales, en el útero infantil que aún no ha desarrollado el cuerpo uterino y presenta proporciones cuerpo:cuello de 1:1 o 1:2, y en el útero unicornio en el que solo se ha desarrollado un conducto de Müller, es posible encontrar endometrios finos que no responden a las terapias clásicas.

La afectación inflamatorio-infecciosa del endometrio puede dar lugar también a un endometrio deficiente y a fallos repetidos de implantación. La endometritis crónica es una lesión sutil del endometrio, generalmente asintomática y en ocasiones difícil de diagnosticar que se ha asociado a endometrios refractarios, aunque existe poca literatura al respecto y la mayoría de los estudios no han identificado claramente la endometritis como un factor contribuyente. Si existe algo más de documentación sobre la afectación tuberculosa del aparato genital femenino que en endometrial hasta en el 50-60% de los casos produciendo endometrios finos refractarios y llegando en casos extremos a producir adherencias intrauterinas con distorsión de la anatomía normal de la cavidad (5)

3. Alteraciones hormonales

No hay que olvidar las causas hormonales como el hipogonadismo hipogonadotropo o la insuficiencia ovárica prematura como causas relacionadas con el endometrio fino, pero estos cuadros suelen diagnosticarse por la clínica y los valores analíticos más que por la histeroscopia.

En general, aunque la incidencia exacta de cada una de estas causas puede variar, comprender la etiología del endometrio fino es crucial para un diagnóstico y manejo efectivos en pacientes sometidas a reproducción asistida. Identificar y abordar estos factores subyacentes puede ayudar a optimizar la salud endometrial y mejorar los resultados reproductivos para las personas que buscan tratamiento de fertilidad.

RECOMENDACIONES

En pacientes con endometrio persistentemente fino, se debería contar con un diagnóstico etiológico, y realizar un tratamiento causal siempre que sea posible. Las herramientas diagnósticas disponibles hoy día son la ecografía 3D, la histeroscopia y la analítica hormonal.	RBPC
La utilidad de las intervenciones histeroscópicas en el tratamiento del endometrio fino-refractario no han sido suficientemente evaluadas, por lo que no se pueden formular recomendaciones.	RBPC

REFERENCIAS

1. Okohue JE. *Hysteroscopy Findings in Women with Thin Endometrium Scheduled for In Vitro fertilization in Niger Delta Region, Nigeria. Afr J Reprod Health.* 2020;24(2):123-8.
2. Davar R, Dehghani Firouzabadi R, Chaman Ara K. *Dilatation and Curettage Effect on the Endometrial Thickness. Iran Red Crescent Med J.* 2013;15(4):350-5.
3. Critchley HOD, Wallace WHB, Shalet SM, Mamtora H, Higginson J, Anderson DC. *Abdominal irradiation in childhood; the potential for pregnancy. BJOG.* 1992;99(5):392-4.
4. Check JH, Cohen R, Choe JK. *Failure to improve a thin endometrium in the late proliferative phase with uterine infusion of granulocyte-colony stimulating factor. Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(4):473-5.
5. Grace GA, Devaleenal DB, Natrajan M. *Genital tuberculosis in females. Indian J Med Res.* 2017;145(4):425.

IV. Pronóstico obstétrico y perinatal del endometrio fino

Pregunta PICO 4.1.

¿El endometrio persistentemente fino se asocia a un mayor riesgo de aparición de desenlaces obstétricos y perinatales adversos?

Parece existir una asociación entre el endometrio persistentemente fino y un incremento del riesgo de desenlaces obstétricos y perinatales adversos. Una revisión sistemática con meta-análisis de 19 estudios y un total de 76404 ciclos publicada por Fang et al. en 2023 (1) mostró un incremento del riesgo de **abruptio placentae** (OR: 2,45, IC 95% de 1,11 a 5,38, $P = 0.03$), de **trastornos hipertensivos del embarazo** (OR: 1,72, IC 95% de 1,44 a 2,05, $P < 0,000$), de **cesárea** (OR: 1,33, IC 95% de 1,06 a 1,67, $P = 0,01$), de **parto pretérmino** (OR: 1,56, IC 95% de 1,34 a 1,81, $P < 0,0001$), de **bajo peso al nacimiento** (OR: 1,84, IC 95% de 1,52 a 2,22, $P < 0,00001$) y de **feto pequeño para edad gestacional** (OR: 1,41, IC 95%: 1,17 a 1,70, $P = 0,0003$).

Se han formulado varias hipótesis fisiopatológicas para explicar el incremento de riesgo de estas complicaciones obstétricas y perinatales en las pacientes con endometrio fino. Los trastornos hipertensivos del embarazo son una complicación frecuente que se asocian con frecuencia a bajo peso al nacimiento, a feto pequeño para la edad gestacional y a parto pretérmino. Además, los trastornos hipertensivos del embarazo suelen acompañarse de hipoperfusión uteroplacentaria e isquemia, un mecanismo fisiopatológico común que comparten con el abruptio placentae y el crecimiento intrauterino retardado. Durante la formación de la placenta, las células del trofoblasto extravillositario invaden el tercio interno del miometrio uterino, reemplazan el endotelio de las arterias espirales remodelándolas con el objetivo de conseguir un flujo de baja resistencia y un aumento del volumen de sangre circulante en el espacio intervilloso (2). Sin embargo, en pacientes con endometrio fino este proceso podría estar alterado como han demostrado algunos estudios en los que se ha confirmado la existencia de un aumento de resistencia en las arterias radiales en estas pacientes (3).

RECOMENDACIÓN

Las pacientes con endometrio persistentemente fino deberían ser informadas del incremento del riesgo de **abruptio placentae**, de **trastornos hipertensivos del embarazo**, de **cesárea**, de **parto pretérmino**, de **bajo peso al nacimiento** y de **feto pequeño para edad gestacional** en caso de realizar la transferencia embrionaria con dicho espesor.

FUERTE

⊕⊕○○

REFERENCIAS

1. Fang Z, Huang J, Mao J, Yu L, Wang X. Effect of endometrial thickness on obstetric and neonatal outcomes in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 13 de junio de 2023;21(1):55.
2. Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 1 de octubre de 2015;213(4, Supplement):S115-22.
3. Takasaki A, Tamura H, Miwa I, Taketani T, Shimamura K, Sugino N. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil Steril*. abril de 2010;93(6):1851-8.

V. Abordaje terapéutico del endometrio fino

A. Tratamientos hormonales

ESTRÓGENOS

Durante la fase folicular son necesarios unos niveles adecuados de estrógenos para alcanzar un grosor endometrial óptimo. El estradiol es el responsable de la proliferación del epitelio superficial, las glándulas, el estroma y los vasos sanguíneos en el estrato funcional del endometrio (1). Además, es el principal inductor de la síntesis de receptores estrogénicos a este nivel (2). La posibilidad de realizar una preparación endometrial adecuada para la implantación embrionaria con estrógenos administrados de forma exógena se conoce desde los trabajos publicados por Lutjen en 1984 (3) y Navot en 1986 (4). Este último trabajo (4) se llevó a cabo con 8 pacientes con insuficiencia ovárica en las cuales se indujo un endometrio histológicamente normofuncionante durante un ciclo preparatorio con administración secuencial de estrógenos y progesterona, obteniendo gestación en dos de ellas en el siguiente ciclo.

Actualmente se emplean tres modalidades principales de preparación endometrial para la transferencia de embriones congelados o procedentes de donación de ovocitos: el ciclo natural, el ciclo estimulado y el ciclo sustituido. En el ciclo estimulado se realiza una estimulación ovárica suave con el fin de obtener un folículo peri-ovulatorio al tiempo que se consigue un endometrio proliferativo similar al obtenido en ciclo natural. Durante un ciclo sustituido, el objetivo es imitar la fisiología de la fase folicular administrando estrógenos exógenos para que el endometrio prolifere como lo haría de forma natural con el estímulo hormonal del folículo en desarrollo.

En nuestro medio, la vía más habitual de administración de estrógenos en ciclo sustituido es la oral y la pauta más utilizada consiste en la administración de 4 a 6 mg de valerato de estradiol durante un periodo variable de tiempo que oscila entre 7 y 14 días. Tras ese tiempo, se realiza un control ecográfico para determinar el grosor endometrial. Esta pauta de preparación inicialmente se diseñó de modo “ascendente” con un incremento progresivo de dosis en un intento de imitar la fisiología ovárica (3, 5).

Serhal and Craft, en 1987, introdujeron una pauta simplificada para la preparación endometrial usando una dosis fija de estrógenos desde el inicio, y manteniéndola entre dos y cuatro semanas. No hubo diferencias en las tasas de éxito con respec-

to a la pauta ascendente convencional (6). Posteriormente, diferentes autores han confirmado que no es necesario realizar una pauta ascendente (de 2 a 6 mg) en un intento de imitar el ciclo natural (7), incluso que se puede iniciar la administración de dosis “altas” de estrógenos capaces de inhibir en la mayoría de los casos la dominancia folicular (de 6 a 8 mg diarios, aunque hay publicadas pautas de administración de hasta 16 mg diarios) de manera continuada desde el inicio del ciclo menstrual, salvo que sea mal tolerado por la paciente.

Incremento de la dosis de estrógenos

Pregunta PICO 4.1.1.

¿Aumentar las dosis de estrógenos exógenos puede incrementar el grosor endometrial en las pacientes con endometrio fino?

Si tras un periodo de tiempo de 7 a 14 días de administración de la dosis estándar de estrógenos no se consigue el grosor endometrial adecuado, la estrategia probablemente más utilizada es el incremento de la dosis de estrógenos. Sin embargo, la evidencia acerca del beneficio de esta estrategia es muy escasa. En 2013, Shen et al.(8) publicaron un caso de endometrio persistentemente fino en el que se administraron 16 mg de estradiol junto con el ciclo de estimulación ovárica logrando un endometrio de 7 mm y una gestación gemelar evolutiva.

Administración “extendida” de los estrógenos exógenos

Pregunta PICO 4.1.2.

¿Alargar la administración de estrógenos exógenos puede incrementar el grosor endometrial en las pacientes con endometrio fino?

Otra de las estrategias más utilizadas en caso de proliferación endometrial inadecuada es alargar la duración de la administración de los exógenos. Diversos autores han demostrado que el ciclo sustituido con fase proliferativa “prolongada” no disminuye las tasas de éxito tras la transferencia embrionaria. En 1995, Remohí et al. publicaron un estudio observacional en 186 receptoras de ovocitos en las que el valerato de estradiol se administró de forma continuada hasta durante 15 semanas. Hubo implantación embrionaria incluso tras 100 días de administración continuada. No obstante, el riesgo de descamación endometrial y sangrado aumentó de forma progresiva a partir de las 9 semanas de administración continuada (9) publicaron un estudio piloto en el que realizaron un tratamiento “prolongado” con estrógenos a

13 pacientes que no habían alcanzado un grosor endometrial adecuado en el ciclo de estimulación ovárica previo. En todos los casos, las pacientes habían sido sometidas previamente a legrados o cirugía uterina. La duración del tratamiento osciló entre 14 y 82 días, con una duración media de 30 días. Diez de las 13 pacientes lograron un grosor endometrial de $8,6 \pm 0,7$ mm, significativamente superior al que habían alcanzado en el ciclo de estimulación ($6,7 \pm 0,9$ mm, $p=0,031$).

Además, las tasas de embarazo fueron significativamente superiores a las de las pacientes que fueron transferidas tras la estimulación ovárica sin alcanzar el grosor endometrial adecuado (38,5 vs. 4,3%, $p=0,016$).

Cambio de formulación estrogénica o vía de administración

Pregunta PICO 4.1.3

¿Cambiar el tipo de compuesto estrogénico y la vía de administración para administración exógena puede incrementar el grosor endometrial en las pacientes con endometrio fino?

Existen diferentes formulaciones de estrógenos disponibles para administrar tanto por vía oral, vaginal o transdérmica. La ruta más frecuente de administración es la oral, para la cual el valerato de estradiol en comprimidos de 1 o 2 mg es el preparado de uso más común en nuestro medio. La administración oral de estradiol está sujeta al efecto de “primer paso hepático”. Además, induce cambios en la síntesis de renina, en los niveles de lipoproteínas de alta y baja densidad y en la síntesis de factores de coagulación, lo que conlleva un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular (11). No se han encontrado diferencias en la efectividad del estradiol micronizado administrado oralmente frente al valerato de estradiol(12).

Vía transdérmica frente a oral

Los cambios en el perfil de riesgo cardiovascular son evitables con administración transdérmica(11)(12), que evita el primer paso hepático y proporciona un mejor perfil de seguridad con una vida media más larga. En 1996, Krasnow et al. publicaron un estudio realizado en 27 receptoras de ovodonación, que observó niveles de estrógenos séricos significativamente más altos con la administración oral en comparación con la transdérmica, aunque el estudio histológico del endometrio mostraba un retraso madurativo en el grupo tratado con terapia oral con respecto a la transdérmica (13). Además, esta última vía de administración determina una ratios en sangre de estrona:estradiol de 1:2. Dada la naturaleza más débil de la estrona y la interconversión de los estrógenos en la circulación y

en el endometrio, es posible que el endometrio responda de manera diferente a una combinación distinta de compuestos estrogénicos. Por tanto, si la administración oral de E_2 no produce una proliferación endometrial adecuada, podría ser razonable probar la vía transdérmica. Hay que tener presente que la absorción transdérmica de E_2 es muy variable y puede ser necesaria la determinación de niveles de estradiol plasmático (5, 14).

Se han publicado tres estudios prospectivos aleatorizados comparando la vía oral frente a la transdérmica. Los tres han sido incluidos en la revisión Cochrane de Glujovsky et al. publicada en 2020 (15). Davar et al., en 2015 (16), aleatorizaron a 90 pacientes a realizar preparación endometrial con parches de 100 mcg de estradiol o con 6 mg diarios de valerato de estradiol. No encontraron diferencias en el grosor endometrial entre ambos grupos ($8,48 \pm 0,9$ mm en el grupo de estradiol transdérmico vs. $8,75 \pm 1,28$ mm en el grupo de estrógenos orales; $p=0,25$) Kahraman et al. (17) publicaron en 2018 otro ensayo clínico en el que aleatorizaron 317 pacientes que iban a someterse a preparación endometrial para criotransferencia a realizarla con parches de estrógenos o estradiol oral. Los autores tampoco hallaron diferencias en el espesor endometrial obtenido entre ambos grupos ($10,12 \pm 1,72$ mm en el grupo de estrógenos orales vs $9,93 \pm 1,40$ mm en el grupo de estradiol transdérmico; n.s.). En un tercer estudio aleatorizado publicado por Shahrokh Tehraninejad et al. (18), se compararon los resultados tras realizar ciclo sustituido para criotransferencia con 6 mg de estradiol en gel frente a 8 mg de estradiol oral y tampoco se vieron diferencias significativas en el espesor endometrial ($8,63 \pm 1,21$ mm vs $8,52 \pm 1,46$ mm; $p=0,7$). El análisis combinado de los tres ensayos clínicos no encontró diferencias significativas entre los dos tratamientos en el espesor endometrial obtenido (DM: $-0,24$; IC 95% $-0,49$ a $0,01$; Figura 3.1)

Vía vaginal frente a oral

La vía transvaginal también evita el primer paso hepático ofreciendo un perfil de seguridad similar a la administración transdérmica, hecho a tener en cuenta en pacientes de edad avanzada y con factores de riesgo cardiovascular preexistentes. En 2001, Fanchin et al. (19), publicaron un estudio cruzado con 39 pacientes a las que tratan en dos ciclos consecutivos: el primero con 2 mg de estradiol micronizado por vía oral y en el siguiente ciclo, con 2 mg de estradiol micronizado por vía vaginal. El grosor endometrial en el día 14^a de tratamiento fue significativamente superior en el grupo tratado con estradiol vaginal (media y desviación estándar: $8,7 \pm 0,6$ mm vs. $7,1 \pm 0,3$ mm; $p<0,0001$). En 2014, Liao et al., compararon el grosor endometrial obtenido tras la administración de estradiol oral o vaginal a 247 pacientes que no habían conseguido un grosor endometrial ≥ 8 mm tras 12 días de administración oral en pauta ascendente. Las pacientes con tratamiento oral ($n=69$) mantuvieron la dosis de 6-8 mg de valerato de estradiol, y en el grupo vaginal se

asociaron 1-2 mg de 17 beta-estradiol vaginal. En el grupo que recibía estradiol vaginal se logró un engrosamiento endometrial significativamente superior desde día 13 al día de la transferencia, en comparación con el grupo de estradiol oral. ($1,9 \pm 1,1$ vs $1,5 \pm 0,9$; $p < 0,01$). En el grupo de administración vaginal se necesitaron más días de tratamiento ($23,9 \pm 3,4$ días vs $20,4 \pm 2,0$ días; $p < 0,01$) y dosis superiores de estrógenos ($175,2 \pm 51,4$ mg vs $119,0 \pm 23,2$ mg; $p < 0,01$) en comparación con el grupo bajo tratamiento oral (20). No obstante, los autores destacan el hecho de que la biodisponibilidad de 17 beta-estradiol de uno y otro compuesto es diferente, ya que el valerato de estradiol, aunque es estructuralmente similar al 17 beta-estradiol, tiene una biodisponibilidad menor (solo el 3% del valerato de estradiol ingerido puede metabolizarse para estar disponible como 17 beta-estradiol). Después de la absorción en el intestino delgado y el primer paso por el hígado, el valerato de estradiol se metaboliza a 17-beta-estradiol y ácido valérico. El grupo de tratamiento vaginal recibió tabletas vaginales de 17-beta-estradiol, que puede ejercer directamente su efecto local en el endometrio después de ser absorbido por el epitelio vaginal sin someterse al metabolismo hepático, lo que resultaría en una mayor biodisponibilidad relativa.

Comparación de diferentes compuestos para administración vaginal

Otra de las alternativas terapéuticas propuestas es el cambio de preparado estrogénico, ya que las diferencias de potencia o biodisponibilidad entre los mismos podrían determinar efectos terapéuticos distintos. Un ensayo clínico realizado sobre 60 pacientes comparó el efecto sobre el espesor endometrial de los estrógenos sintéticos (etinilestradiol en tabletas) frente a los estrógenos naturales (estrógenos conjugados equinos), ambos administrados por vía vaginal. Después de 14 días, el grupo que recibió el compuesto sintético consiguió un grosor endometrial significativamente superior al del grupo de estrógenos naturales (21).

Combinación de varias vías de administración de estrógenos

Pregunta PICO 4.1.4.

¿La utilización de dos o más vías de administración de estrógenos exógenos de forma simultánea puede incrementar el grosor endometrial en las pacientes con endometrio fino?

Otra de las estrategias propuestas para intentar incrementar el grosor endometrial es la combinación de varias vías de administración. Algunos trabajos han analizado la efectividad de la asociación de la vía oral con la vaginal. En 2001, Tourgeman et al. analizaron el efecto de la administración vaginal de 2 mg de estradiol micronizado en 10 pacientes que

no habían logrado un grosor endometrial igual o superior a 7 mm previamente con una pauta estándar ascendente hasta 6 mg. Tras dos semanas de pauta estándar, a los 6 mg por vía oral se añadieron 2 mg por vía vaginal, hasta alcanzar un grosor endometrial de al menos 7 mm. Todas las pacientes consiguieron un grosor endometrial adecuado. En ocho de las diez pacientes se alcanzó dicho espesor en 4 semanas(22). Sin embargo, Check et al., en 2004 (23), aleatorizaron 20 pacientes con una historia previa de endometrio fino persistente a tratamiento con sildenafil vaginal o estradiol vaginal junto con una pauta ascendente de estradiol oral. El grupo de estradiol vaginal (n=7) no alcanzó un grosor endometrial significativamente superior al logrado en su ciclo de preparación endometrial previa (mediana de grosor 7,0 mm (IC 95%: 7,0-8,0) vs 7,0 mm (7,0-9,0)).

Ciclo estimulado frente a sustituido o natural

Pregunta PICO 4.1.5.

¿El ciclo estimulado puede conseguir mayor grosor endometrial frente al ciclo sustituido o el ciclo natural?

Diversos autores han comparado los resultados de realizar la preparación endometrial mediante una estimulación ovárica suave con el ciclo sustituido y con el ciclo natural.

Dos estudios compararon el ciclo estimulado con gonadotropinas frente al ciclo sustituido o el ciclo natural. En un ensayo clínico con 77 pacientes asignadas aleatoriamente a tratamiento con ciclo sustituido con estrógenos orales (4 mg/día) o con ciclo estimulado con FSH no se detectaron diferencias en el grosor endometrial entre ambos grupos ($8,7 \pm 1$ vs $8,7 \pm 1,1$) aunque hubo más pacientes con un grosor endometrial inferior a 8 mm en el grupo de ciclo estimulado (27% frente a 5%, $p < 0,01$)(24). En 2015, Peeraer et al. (25), aleatorizaron 410 pacientes que recibieron 579 ciclos a ciclo natural (n=291) o a ciclo estimulado con HMG, a dosis de 37,5-75 UI al día (n=288). Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en grosor endometrial entre los dos grupos (8,9 mm; [IC 95%: 8,7-9,1] en el grupo de ciclo natural frente a 8,9 mm [IC 95%: 8,7-9,1] en el grupo de ciclo estimulado. Sin embargo, la duración de la fase proliferativa fue significativamente más corta ($p < 0,001$) en el grupo de ciclo estimulado (13,7 días; IC 95%: 13,2-14,2) en comparación con el grupo de ciclo sustituido (15,4 días; IC 95%: 14,8-15,9).

Recientemente se han publicado cuatro ensayos clínicos diseñados para comparar ciclo estimulado con letrozol frente a ciclo sustituido. Aleyasin et al.(26), en 2017, aleatorizaron 100 pacientes sin historia específica de endometrio fino. El primer grupo recibió valerato de estradiol (dosis inicial de 2 mg/día en pauta ascendente, precedido en una inyección subcutánea de un agonista de GnRH) y el segundo grupo recibió letrozol durante 5 días

seguido de 75 UI de HMG diarias hasta conseguir un folículo de 18 mm. Los autores no encontraron diferencias en el grosor endometrial entre los dos grupos. Samsami et al. (27), en 2019, publicaron un ensayo clínico en el que incluyeron 167 pacientes aleatorizadas a uno u otra modalidad. Los resultados no mostraron diferencias en el grosor endometrial entre ambos grupos. Otro ensayo clínico realizado en 177 pacientes con SOP (28) comparó los resultados del ciclo estimulado con letrozol y HMG frente al ciclo sustituido, y tampoco encontró diferencias en el grosor endometrial entre los dos grupos.

Sin embargo, Yuan et al., publicaron en 2023 un nuevo estudio aleatorizado con 420 pacientes asignadas a ciclo sustituido o estimulado con letrozol (29). Los autores encontraron un grosor endometrial significativamente mayor en los ciclos estimulados con letrozol ($10,50 \pm 0,14$ vs $9,19 \pm 0,10$). Un análisis conjunto de los cuatro ECAs realizado para la presente guía, incluyendo datos de 397 pacientes en ciclo estimulado y 402 en ciclo sustituido, concluyó que en los ciclos estimulados con letrozol, asociado o no a HMG, se logró un grosor endometrial significativamente superior al obtenido en los ciclos sustituidos (DM: 1,06 mm; IC 95%: 1,03 a 1,08). Estos resultados difieren de los publicados por Chen et al. en 2020(30) en su revisión sistemática con meta-análisis de 10 estudios. Cuatro de ellos comparaban el grosor endometrial en ciclos estimulados con letrozol frente a ciclos sustituidos incluyendo un total de 3988 pacientes. No se encontraron diferencias significativas en el grosor endometrial alcanzado entre ambas alternativas (DM: -0,27; IC 95%: -0,62 a 0,08; $p=0,13$).

Nagaraja et al. (31) publicó recientemente un análisis retrospectivo sobre 40 pacientes con historia de endometrio fino en las que se asoció letrozol al tratamiento con estrógenos. El espesor endometrial experimentó un incremento significativo en los ciclos tratados con letrozol respecto a los que recibieron tratamiento con estrógenos.

Ciclo natural frente a sustituido

Pregunta PICO 4.1.6.

¿En ciclo natural se puede conseguir mayor grosor endometrial frente al ciclo sustituido en pacientes con endometrio fino?

Tres ensayos clínicos, Greco et al. 2016 (32), Seikhi et al. 2018 (33) y Agha-Hosseini et al. 2018 (34) que fueron incorporados al meta-análisis de Glujovsky et al., 2020 (15), compararon el grosor endometrial en ciclo natural frente a ciclo sustituido en pacientes que iban a someterse a criotransferencia sin una historia previa de endometrio fino. El análisis agrupado de los tres estudios no encontró

diferencias significativas en el grosor endometrial entre ambos grupos (DM de grosor endometrial 0,22 mm; de -0,25 a 0,69).

AGONISTAS DE LA GNRH EN CICLO SUSTITUIDO

Pregunta PICO 4.1.7.

¿La asociación de agonistas de la GnRH (aGnRH) en el ciclo sustituido puede incrementar el grosor endometrial en las pacientes con endometrio fino?

En la década de los 90 se generalizó la preparación endometrial previo frenaje con agonistas de la GnRH, ya que permitía una mejor sincronización donante receptora con menor riesgo de cancelación por sangrado y tenía unas tasas de implantación y embarazo similares a los ciclos naturales y estimulados (35). Sin embargo, este esquema terapéutico es más complejo ya que requiere la administración de una hormona adicional por vía intramuscular y un mayor número de controles a la paciente. Además, las pacientes pueden experimentar síntomas derivados de la privación estrogénica.

Los cuatro ensayos clínicos incorporados al meta-análisis de Glujovsky et al., 2020 (15), que corresponden a los estudios de Dal Prato et al., 2002 (36), El-Touhky et al. 2004 (37), Movahedi et al., 2018 (38) y Davar et al., 2020 (16), analizaron la diferencia en el grosor endometrial alcanzado en ciclos sustituidos y en ciclos. El análisis agrupado de los cuatro estudios no encontró diferencias significativas.

Posteriormente, se han publicado dos revisiones sistemáticas con meta-análisis (39) (40), comparando los resultados de los ciclos sustituidos con y sin desensibilización hipofisaria previa, pero ninguno de ellos analiza el impacto de esta alternativa sobre el grosor endometrial.

RECOMENDACIONES

En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, no se debería iniciar la preparación endometrial con dosis estrogénicas superiores a 6-8 mg de valerato de estradiol o su equivalente ya que no parece incrementar el espesor endometrial.	DÉBIL ⊕○○○
En pacientes con endometrio persistentemente fino tras descartar causas uterinas o endometriales, no se debería prolongar la administración de estrógenos ya que no parece incrementar el espesor endometrial.	DÉBIL ⊕○○○
En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, el cambio de la estrogenoterapia a vía transdérmica no debería considerarse útil , ya que no parece incrementar el espesor endometrial.	DÉBIL ⊕⊕○○
En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, se podría valorar asociar estrógenos por vía vaginal ya que ésta vía parece incrementar el espesor endometrial , aunque este beneficio se ha relacionado con compuestos de estradiol no disponibles en nuestro medio	DÉBIL ⊕○○○
En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, no se debería indicar un ciclo estimulado con gonadotropinas o letrozol ya que no parece incrementar el espesor endometrial.	DÉBIL ⊕⊕○○
En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, no se debería indicar ciclo natural con el único objetivo de incrementar el espesor endometrial ya que esta alternativa no parece más eficaz que otras.	DÉBIL ⊕○○○
En pacientes con espesor endometrial inadecuado durante la estimulación ovárica para FIV-ICSI no se debería plantear la asociación de estrógenos exógenos con el objetivo de aumentar el espesor endometrial ya que no se ha demostrado un incremento significativo del mismo.	DÉBIL ⊕○○○
En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, no se debería indicar un ciclo sustituido con desensibilización hipofisaria previa con agonistas de la GnRH ya que no parece aumentar el espesor endometrial frente a otras pautas.	DÉBIL ⊕○○○

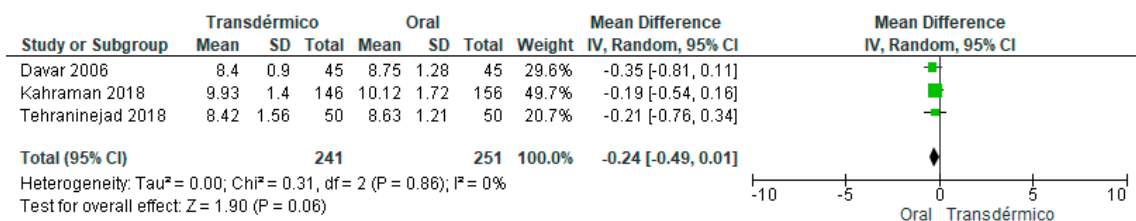


Figura 1: Diferencia de medias de espesor endometrial obtenida tras la administración de estrógenos transdérmica frente a la administración oral de en ciclo sustituido de preparación endometrial para criotransferencia.

REFERENCIAS

1. Wallach EE, Younis JS, Simon A, Laufer N. Endometrial preparation: lessons from oocyte donation. *Fertil Steril*. 1996;66(6):873-84.
2. YYu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:827724.
3. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*. 1984;307(5947):174-5.
4. Navot D, Bergh RA, Williams MA, Garrisi GJ, Guzman I, Sandler B, et al. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. *Lancet*. 1991;337(8754):1375-7.
5. Paulson RJ. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2011;96(3):530-5.
6. Serhal P, Craft I. Simplified treatment for ovum donation. *Lancet*. 1987;329(8534):687-8.
7. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirel A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(1):14-38.
8. Shen MS, Wang CW, Chen CH, Tzeng CR. New horizon on successful management for a woman with repeated implantation failure due to unresponsive thin endometrium: use of extended estrogen supplementation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(5):1092-1094.
9. Remohí J, Gutiérrez A, Cano F, Ruiz A, Simón C, Pellicer A. Long oestradiol replacement in an oocyte donation programme. *Hum Reprod*. 1995;10(6):1387-91.
10. Chen MJ, Yang JH, Peng FH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs. *J Assist Reprod Genet*. 2006;23(7):337-42.
11. Basdevant A, Raison J, De Lignières B, Guy-Grand B. [Metabolism of sex hormones and adipose tissue]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1986;15(2):147-52.

12. De Lignieres, B., & Basdevant, A. (1986). Thomas G, Thalabard JC, Mercier-Bodard C, Conrad J, Guyene TT, Marion N, Corvo! P, Guy-Grand B: Biological Effects of estradiol-17 beta in postmenopausal women: Oral versus per-cutaneous administration. *J Clin Endocrinol Metab*, 62(3), 536-541.13.
13. Krasnow JS, Lessey BA, Naus G, Hall LLH, Guzick DS, Berga SL. Comparison of transdermal versus oral estradiol on endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 1996;65(2):332-6.
14. Feinman M, Sher G, Massaranni G, Vaught L, Andreyko J, Salem R, et al. High fecundity rates in donor oocyte recipients and in-vitro fertilization surrogates using parenteral oestradiol valerate. *Hum Reprod*. 1993;8(7):1145-7.
15. Glujovsky D, Pesce R, Sueldo C, Quinteiro Retamar AM, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD006359.
16. Davar R, Dashti S, Omid M. Endometrial preparation using gonadotropin-releasing hormone agonist prior to frozen-thawed embryo transfer in women with repeated implantation failure: An RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2020;18(5):319-26.
17. Kahraman S, Çetinkaya CP, Sahin Y, Oner G. Transdermal versus oral estrogen: clinical outcomes in patients undergoing frozen-thawed single blastocyst transfer cycles without GnRHa suppression, a prospective randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(3):453-9.
18. Shahrokh Tehraninejad E, Kabodmehri R, Hosein Rashidi B, Jafarabadi M, Keikha F, Masomi M, et al. Trans dermal estrogen (oestrogen) for endometrial preparation in freeze embryo transfer cycle: An RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2018;16(1):51-6.
19. Fanchin R, Righini C, Schönauer LM, Olivennes F, Cunha Filho JS, Frydman R. Vaginal versus oral E(2) administration: effects on endometrial thickness, uterine perfusion, and contractility. *Fertil Steril*. 2001;76(5):994-8.
20. Liao X, Li Z, Dong X, Zhang H. Comparison between oral and vaginal estrogen usage in inadequate endometrial patients for frozen-thawed blastocysts transfer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(10):6992-7.
21. Zolghadri J, Haghbin H, Dadras N, Behdin S. Vagifem is superior to vaginal Premarin in induction of endometrial thickness in the frozen-thawed cycle patients with refractory endometria: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med*. 2014;12(6):415-20.
22. Tourgeman DE, Slater CC, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Endocrine and clinical effects of micronized estradiol administered vaginally or orally. *Fertil Steril*. 2001;75(1):200-2.

23. Check JH, Lee G, Nazari A, Davies E, Choe JK. Neither sildenafil nor vaginal estradiol improved endometrial thickness in women with thin endometria after taking oral estradiol in graduating dosages. *Fertil Steril*. 2002;77:S17-8.
24. Wright KP, Guibert J, Weitzen S, Davy C, Fauque P, Olivennes F. Artificial versus stimulated cycles for endometrial preparation prior to frozen-thawed embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 2006;13(3):321-5.
25. Peeraer K, Couck I, Debrock S, De Neubourg D, De Loecker P, Tomassetti C, et al. Frozen-thawed embryo transfer in a natural or mildly hormonally stimulated cycle in women with regular ovulatory cycles: a RCT. *Hum Reprod*. 2015;30(11):2552-62.
26. Aleyasin A, Aghahosseini M, Safdarian L, Noorzadeh M, Fallahi P, Rezaeian Z, et al. Can letrozole plus HMG protocol improve pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer? An RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2017;15(2):83.
27. Samsami A, Ghasmpour L, Davoodi S, Moradi Alamdarloo S, Rahmati J, Karimian A, et al. Frozen embryo transfer: Endometrial preparation by letrozole versus hormone replacement cycle: A randomized clinical trial. *Int J Reprod Biomed*. 2019;17(12):915-22.
28. Hosseini-Najarkolaei A, Moini A, Kashani L, Farid Mojtahedi M, Hosseini-Najarkolaei E, Salehi E. The effect of letrozole versus artificial hormonal endometrial preparation on pregnancy outcome after frozen-thawed embryos transfer cycles: a randomized clinical trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):1-7.
29. Yuan Y, Chang Q, Wen Y, Gao J, Huang S, Xu Y, et al. Letrozole During Frozen Embryo Transfer in Women With Polycystic Ovarian Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2023;142(5):1087-95.
30. Chen D, Shen X, Fu Y, Ding C, Zhong Y, Zhou C. Pregnancy Outcomes Following Letrozole Use in Frozen-thawed Embryo Transfer Cycles: A Systematic Review and Meta-analysis. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020;80:820-33.
31. Nagaraja N, Poddar SD, Rai S, Verma V, Abhisheka K, Khurana A. Improved Pregnancy Outcomes and Endometrial Receptivity by Thawed Frozen Embryo Transfer in Mildly Stimulated Cycles with Letrozole Combined with Estrogen in Women with Unresponsive Thin Endometrium Compared to Standard Endometrial Preparation with Estrogen Alone: A Retrospective Study. *J Obstet Gynecol India*. 2023;73(4):351-7.
32. Greco E, Litwicka K, Arrivi C, Varricchio MT, Caragia A, Greco A, et al. The endometrial preparation for frozen-thawed euploid blastocyst transfer: a prospective randomized trial comparing clinical results from natural modified cycle and exogenous hormone stimulation with GnRH agonist. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(7):873-84.
33. Sheikhi O, Golsorkhtabaramiri M, Esmaeilzadeh S, Mahouti T, Heidari FN. Reproductive outcomes of vitrified blastocyst transfer in modified natural cycle versus mild hormonally stimulated and artificial protocols: A randomized control trial. *JBRA Assist Reprod*. 2018;22(3):221-7.

34. Agha-Hosseini M, Hashemi L, Aleyasin A, Ghasemi M, Sarvi F, Shabani Nashtaei M, et al. Natural cycle versus artificial cycle in frozen-thawed embryo transfer: A randomized prospective trial. *Turk J Obstet Gynecol*. 2018;15(1):12-7.
35. Sathanandan M, Macnamee MC, Rainsbury P, Wick K, Brinsden P, Edwards RG. Replacement of frozen - thawed embryos in artificial and natural cycles: A prospective semi-randomized study. *Hum Reprod*. 1991;6(5):685-7.
36. Dal Prato L, Borini A, Cattoli M, Bonu MA, Sciajno R, Flamigni C. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 2002;77(5):956-60.
37. El-Toukhy T, Taylor A, Khalaf Y, Al-Darazi K, Rowell P, Seed P, et al. Pituitary suppression in ultrasound-monitored frozen embryo replacement cycles. A randomised study. *Hum Reprod*. 2004;19(4):874-9.
38. Movahedi S, Aleyasin A, Agahosseini M, Safdarian L, Abroshan S, Khodaverdi S, et al. Endometrial Preparation for Women Undergoing Embryo Transfer Frozen-Thawed Embryo Transfer With and Without Pretreatment With Gonadotropin Releasing Hormone Agonists. *Family Reprod Health*. 2018 ;12(4):191-196.
39. Li X, Lin J, Zhang L, Liu Y. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment on frozen embryo transfer outcomes in artificial cycles: a meta-analysis. *Arch Obstet Gynecol*. 2022;308(3):675-83.
40. Ho NT, Ho DKN, Tomai XH, Nguyen NN, Nguyen HS, Hu YM, et al. Pituitary Suppression with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Prior to Artificial Endometrial Preparation in Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles: A Systematic Review and Meta-Analysis of Different Protocols and Infertile Populations. *Biomed*. 2024;12(4):760.

B. Tratamientos destinados a “incrementar” la vascularización endometrial

TOCOFEROL Y PENTOXIFILINA

Pregunta PICO 4.2.1.

¿El tratamiento con tocoferol asociado a pentoxifilina puede incrementar el grosor endometrial en las pacientes con endometrio fino?

En la revisión de la literatura no se han encontrado estudios que analicen el tocoferol (vitamina E) como terapia única en pacientes con endometrio fino.

Hay varios estudios que han evaluado la combinación de tocoferol asociado a pentoxifilina en este contexto. Un meta-análisis publicado en 2018 encontró 3 estudios observacionales (antes-después) que incluían un total de 44 pacientes y un estudio aleatorizado (1) que incluía 112 pacientes (56/56) (2). El análisis agrupado de los tres estudios de cohorte concluyó que está terapia combinada incrementa el espesor endometrial tras el tratamiento (DM: 1,96 mm, IC 95%: 0,94 a 2,98, $p < 0,001$). No obstante, el análisis del estudio aleatorizado no observó diferencias significativas entre las pacientes tratadas y no tratadas (10,8 mm vs 10,48 mm, $p = 0,5$). Además, la mayoría de los estudios presentaban un alto riesgo de sesgo de selección (2-3).

Otro estudio más reciente que analiza retrospectivamente 16 mujeres con endometrio fino, observó que el espesor endometrial no se incrementó significativamente después del tratamiento (1.2 ± 0.35 vs 1.37 ± 0.47 mL, $p = 0.187$) (4).

RECOMENDACIÓN

En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, **no se debería indicar el tratamiento con tocoferol en combinación con pentoxifilina** ya que no parece incrementar el espesor endometrial.

FUERTE
⊕○○○

REFERENCIAS

1. Acharya S, Yasmin E, Balen AH. The use of a combination of pentoxifylline and tocopherol in women with a thin endometrium undergoing assisted concep-

tion therapies--a report of 20 cases. *Hum Fertil (Camb)*. 2009;12(4):198-203. 10.3109/14647270903377178. 19938908.

2. Krief F, Simon C, Goldstein R, Ellenberg LP, Ledee N. Efficacy of tocopherol and pentoxifylline combined therapy for women undergoing assisted reproductive treatment with poor endometrial development: a retrospective cohort study on 143 patients. *Hum Fertil (Camb)*. 2021 Dec;24(5):367-375. 10.1080/14647273.2019.1673906. Epub 2019 Oct 10. 31597488.
3. Letur-Könirsch H, Guis F, Delanian S. Uterine restoration by radiation sequelae regression with combined pentoxifylline-tocopherol: a phase II study. *Fertil Steril*. 2002 Jun;77(6):1219-26. 10.1016/s0015-0282(02)03120-5. 12057732.
4. Lédée-Bataille N, Olivennes F, Lefaix JL, Chaouat G, Frydman R, Delanian S. Combined treatment by pentoxifylline and tocopherol for recipient women with a thin endometrium enrolled in an oocyte donation programme. *Hum Reprod*. 2002; May;17(5):1249-53. 10.1093/humrep/17.5.1249. 11980747.

SILDENAFILO

Pregunta PICO 4.2.2.

¿El tratamiento con sildenafil puede incrementar el grosor endometrial en las pacientes con endometrio fino?

El citrato de sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 que mejora la vasodilatación mediada por óxido nítrico al bloquear la hidrólisis del GMP cíclico. Sher y Fisch (1) publicaron por primera vez su uso para tratar a pacientes con endometrio fino recurrente en ciclos en fresco. Observaron un incremento del flujo sanguíneo uterino y del espesor endometrial. Este resultado se confirmó en un estudio de cohortes posterior en el que se obtuvo una frecuencia de gestación del 45% (2). En 2020, Li et al. (3) publicaron un meta-análisis de 9 ensayos clínicos (n=1452 pacientes) que comparaban el espesor endometrial en pacientes tratadas con sildenafil por vía oral o vaginal a dosis de 50-75 mg diarios. Los autores encontraron un incremento significativo en las pacientes tratadas frente al grupo control (DM: 1,22 mm; IC 95%: 1,07 a 1,38). No obstante, estos resultados han de interpretarse con cautela debido a que los ensayos clínicos se realizaron sin cegamiento, existe una notable heterogeneidad de dosis y vías de administración, no consta si el análisis se ha hecho por intención de tratar o por protocolo, el tamaño de varios de los estudios está más próximo a un estudio de prueba de concepto que de un estudio pragmático y los autores no realizan análisis agrupado de los posibles efectos adversos derivados del tratamiento con sildenafil.

RECOMENDACIÓN

En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, **no se debería indicar el tratamiento con sildenafil hasta que la evidencia disponible sobre su efectividad y seguridad no sea de mayor calidad.**

FUERTE

⊕○○○

REFERENCIAS

1. Sher G, Fisch JD. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. *Hum Reprod.* 2000;15(4):806-9.
2. Sher G, Fisch JD. Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. *Fertil Steril.* 2002;78(5):1073-6.
3. Li X, Luan T, Zhao C, Zhang M, Dong L, Su Y, et al. Effect of sildenafil citrate on treatment of infertility in women with a thin endometrium: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2020;48(11):0300060520969584.

C. Tratamientos destinados a “promover” la proliferación endometrial

FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS (G-CSF)

Pregunta PICO 4.3.1.

¿El tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos puede incrementar el grosor endometrial en las pacientes con endometrio fino?

G-CSF (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*) es una glicoproteína sintetizada por células de la médula ósea, células estromales, células mononucleares, fibroblastos, células natural killer (NK) y células endometriales. G-CSF tiene principalmente la capacidad de estimular la producción y liberación de granulocitos desde la médula ósea. Al promover la diferenciación y proliferación de las células precursoras en neutrófilos maduros y funcionalmente activos, desempeña un papel crítico en la respuesta inmunológica innata. Además, G-CSF influye en el proceso de cicatrización al acelerar la regeneración de tejidos, y ejerce diversas funciones inmunorreguladoras, incluyendo la activación de células y la modulación de respuestas inflamatorias.

Eftekhari M et al. (1) señalan en una revisión que el G-CSF está implicado en procesos como ovulación, síndrome del folículo luteinizado no roto y mejora de la respuesta a la estimulación en pacientes con mala respuesta ovárica y la receptividad endometrial. Kamath MS et al. (2) evaluaron recientemente el uso de G-CSF en ciclos de FIV en un meta-análisis publicado en 2020 (incluyendo 12 ECAs, el grupo de G-CSF = 522, así como el grupo de control = 528). Sugerían que la administración de G-CSF podría aumentar la tasa de embarazo clínico en mujeres con antecedentes de fracaso repetido de implantación (RIF) (RR = 2.10, IC 95%: 1.53, 2.89). La utilidad del G-CSF en pacientes con endometrio persistentemente fino no ha sido sin embargo suficientemente establecida.

Gleicher et al. (3), trataron a 4 pacientes con endometrio fino, previamente refractario a estrógenos y vasodilatadores y consiguieron en todas ellas endometrios superiores a 7 mm a las 48 h de la perfusión, consiguiendo embarazo en los cuatro casos. Posteriormente, realizó un estudio con 21 pacientes (4), en el que describió un incremento significativo del espesor endometrial, si bien sólo se produjo embarazo en 4 pacientes. Recientemente Fu et al. (5) han publicado un metaanálisis con diez estudios (3 sobre población general de FIV, 2 en pacientes con endometrio fino en un ciclo en fresco y 5 sobre pacientes con fallo recurrente de implantación), con un total de 1034 participantes. Los resultados agregados indicaron que no hubo diferencia en el grosor del endometrio entre los dos grupos (DM: 0,28; IC 95%: -0,23 a 0,79). En los dos estudios realizados sobre pacientes con endometrio fino (n=76), el grosor del endometrio aumentó signi-

ficativamente en el grupo de G-CSF en comparación con el grupo de control (DM: 2,25 mm; IC 95%: 1,58 a 2,92). A pesar de ello, y como ocurría en el caso de los estudios sobre sildenafil, estas conclusiones han de ser valoradas considerando la ausencia de cegamiento en el diseño de los ensayos, la indefinición del tipo de análisis (intención de tratar o protocolo), y el escaso tamaño de las muestras analizadas. Además, el G-CSF es un fármaco con un perfil de seguridad que requiere un control estricto de efectos secundarios debido a su toxicidad sistémica y hematológica. Por añadidura, su uso para esta indicación no está aprobado en ficha técnica en España.

RECOMENDACIÓN

En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, no se debería indicar el tratamiento con G-CSF hasta que la evidencia disponible sobre su efectividad y seguridad no sea de mayor calidad.	FUERTE ⊕⊕○○
---	----------------

REFERENCIAS

1. Eftekhar M, Naghshineh E, Khani P. Role of granulocyte colony-stimulating factor in Hum Reprod. J Res Med Sci. 2018;23:7.
2. Kamath MS, Kirubakaran R, Sunkara SK. Granulocyte-colony stimulating factor administration for subfertile women undergoing assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2020;1(1):CD013226.
3. Gleicher N, Vidali A, Barad DH. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. Fertil Steril. 2011;95(6):2123.e13-17.
4. Gleicher N, Kim A, Michaeli T, Lee HJ, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, et al. A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies. Hum Reprod. 2013;28(1):172-7.
5. Fu LL, Xu Y, Yan J, Zhang XY, Li DD, Zheng LW. Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor for infertility undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2023;21(1):34.

PLASMA RICO EN PLAQUETAS (PRP)

Pregunta PICO 4.3.2.

¿El tratamiento con plasma rico en plaquetas puede incrementar el grosor endometrial en las pacientes con endometrio fino?

El plasma rico en plaquetas (PRP) o plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) se está utilizando desde hace unos años en diferentes ámbitos de la medicina, (cirugía cardiotorácica, cirugía plástica, dermatología, odontología y en cicatrización de heridas diabéticas entre otras). En el campo de la medicina reproductiva se ha propuesto su uso para mejorar el grosor endometrial en mujeres con endometrio fino/refractario, como tratamiento empírico para mejorar la implantación en mujeres con fallo repetido de implantación y como tratamiento reactivador de la foliculogénesis en pacientes con baja reserva o fallo ovárico precoz (1).

Existen numerosos métodos de preparación del PRP, lo que puede contribuir a explicar la heterogeneidad de los resultados de los estudios publicados, ya que la concentración de factores de crecimiento presentes puede variar según las diferentes velocidades y tiempos de centrifugación, según el método de activación de las plaquetas con diferentes productos o por el uso de sistemas abiertos de preparación o cerrados. Además, otros muchos factores pueden influir en los resultados de estos estudios: criterios de inclusión de pacientes, momento de la aplicación del PRP, cantidad de sustancia aplicada, método de aplicación (infusión o inyección subendometrial) o número de instilaciones.

Chang et al. (2) fueron los primeros en utilizar PRP en mujeres con endometrio fino, y describieron un aumento en el grosor endometrial y una mejoría en las tasas de gestación. Analizaron el efecto sobre 5 mujeres que se habían sometido previamente a FIV sin éxito con terapia hormonal estándar y respuesta endometrial deficiente. Todas recibieron estradiol para la preparación endometrial (6mg/día con un aumento a 12mg/día si el grosor endometrial no pasaba de 7 mm), y se sometieron a histeroscopia e infusión autóloga intrauterina de PRP. A las 72 h tras la infusión, los autores del estudio realizaban una infusión adicional de PRP si el grosor era < 7mm. En todas las pacientes tratadas se consiguió un endometrio mayor de 7 mm tras 1 o 2 infusiones, y se sometieron a transferencia de 1 o 2 embriones en D+3 o D+5. Todas consiguieron gestación, aunque una de ellas tuvo aborto debido a alteración cromosómica (45,X0).

A partir de esa primera publicación, y hasta hoy, se han repetido los estudios de diseño similar (antes/después) con algunas ligeras modificaciones en los protocolos de PRGF, en el número de participantes, número de infusiones, protocolos de preparación endometrial o método de infusión que se resumen en la tabla 1. Lamentablemente, existen muy pocos estudios controlados bien diseñados que permitan analizar comparativamente los resultados de la aplicación de estos productos.

AUTOR	TIPO ESTUDIO	GRUPO INTERVENCIÓN	GRUPO CONTROL	ENDOMETRIO ANTES	ENDOMETRIO DESPUÉS.	EMBARAZO CLÍNICO
Chang et al 2015	Antes-después	5	-	< 7 mm	>7 mm	80%
Tandulwadkar et al. 2017	Antes-después	68	-	5 mm	7.2 mm	50%
Zadehmodarres et al. 2017	Antes-después	10	-	<7 mm	>7 mm	40%
Molina et al. 2018	Antes-después	19	-	< 7 mm	> 7 mm	26.3%
Kim et al. 2019	Antes-después	20	-	< 6 mm	>= 6 mm	20%
Dogra et al. 2022	Antes-después	14 fresh, 12 FET	-	5.53mm, 5.82mm	7.14 mm 7.14 mm	25 % 9.1%
Huniadi et al. 2023	Antes-despues	51	-	6.7 mm	7.8 mm	MD ± SD: 0.5 ± 0.1
Lin et al. 2023	Antes-despues	77	-	6.3 mm	7.9 mm	33%
Salman et al. 2023	Antes-después	66	-	6.19 mm	8.97 mm	44%
Aghajanova et al. 2024	Antes-después	51	-	4 mm	7.1 mm	54.2%
Fujii y Oguchi, 2024	Antes-después	64	-	6.8 mm	8.3 mm	43.8%

TABLA - 1

Se han publicado 3 trabajos que comparan la infusión intrauterina de PRP con la inyección subendometrial histeroscópica en pacientes con endometrio fino con diseños bastante diferentes. En todos ellos parece que la inyección se asocia con mejores resultados. El de Agarwal et al. (3) es un estudio transversal retrospectivo en 24 pacientes de 32 (75%) con transferencia previa cancelada por endometrio fino. En 7 de ellas había fallado la infusión intrauterina de PRP y en 20 la instilación intrauterina de G-CSF; 24 consiguieron un espesor endometrial por encima de los 7 mm tras inyección de PRP

subendometrial guiada por histeroscopia (4 ml., a razón de 1 ml en cada cara de la cavidad) y en 10 se logró embarazo clínico (2 finalizaron en aborto bioquímico).

Yu et al. (4) , realizaron estudio prospectivo con 87 mujeres con endometrio < 7 mm que iban a ser tratadas con criotransferencia de blastocisto euploide. Todas ellas tenían al menos un ciclo de criotransferencia anterior sin éxito, bien por cancelación del ciclo por endometrio fino o por prueba de gestación negativa tras transferencia. En 43 pacientes se realizó instilación intrauterina de PRP autóloga antes de la criotransferencia, 21 recibieron una inyección histeroscópica de PRP autóloga y otras 23 pacientes fueron tratadas con un régimen estándar de preparación endometrial con estrógenos sin PRP. El grosor endometrial se incrementó significativamente en los 2 grupos de PRP (27% y 30%, respectivamente) y las frecuencias de implantación y embarazo clínico fueron significativamente superiores en el grupo de inyección histeroscópica (52% y 52%, respectivamente) pero no en el grupo de instilación intrauterina (27% y 33%), en comparación con el grupo control (18% y 22%) (4).

Zaha et al. (5) publicaron un estudio prospectivo que incluyó a 50 pacientes, de las que 27 fueron tratadas con PRP inyectable y otras 23 recibieron infusión de PRP. Las pacientes tratadas con PRP inyectable obtuvieron un mayor grosor endometrial (de 6.7 mm antes a 7.41 tras las 3 infusiones de PRP y 8.31 mm tras la inyección subendometrial) y mayor frecuencia de embarazo (MD $\pm$ DS: 0 ± 0.3 en infusión vs 0.4 ± 0.1 tras inyección).

La evidencia de mejor calidad del efecto del PRP sobre el grosor endometrial y los resultados reproductivos proviene de los escasos estudios con un diseño adecuado. Eftekhari et al. (6) PRP publicaron el primer ensayo clínico con 83 mujeres que no habían conseguido un endometrio de más de 7 mm en un ciclo previo de preparación endometrial con estrógenos. Si en día 13º de un nuevo ciclo de terapia hormonal (TRH) el espesor endometrial no se había incrementado, la dosis de estradiol se aumentaba de 8 mg a 10 mg/día en todas las pacientes. Estas fueron divididas dos grupos: grupo PRP (n=40), en las que, además de la terapia hormonal sustitutiva (THS), se infundió 0,5-1 cc de PRP el día 13º del ciclo, y grupo control (n=43) que solo recibió THS. Pasadas 48 h, si el grosor no superaba los 7 mm, se repetía la infusión de PRP, mientras que si se había alcanzado ese grosor, se realizaba la transferencia. El grosor endometrial fue mayor en el grupo tratado con PRP, tanto en las mujeres que lograron la gestación (8.51 ± 0.59 vs. 7.86 ± 0.77 mm) como en las que no (8.73 ± 0.66 vs 8.27 ± 0.55). No hubo diferencias significativas en las frecuencias de embarazo bioquímico, embarazo clínico, embarazo evolutivo ni aborto, pero en el grupo de PRP sí se registró una mayor frecuencia de implantación embrionaria (21% vs 9.37%; $p=0,002$). Probablemente, la falta de significación estadística en la mayoría comparaciones está condicionada por el escaso número de pacientes, pero los resultados tendieron a ser mejores en el grupo de PRP. Coksuer et al. (7), en un estudio retrospectivo, compararon los resultados de 34 pacientes con endometrio fino y fallo recurrente de implantación que fueron tratadas con PRP previo a la criotransferencia y 36 pacientes con

endometrio óptimo y en las que sólo se realizó la criotransferencia. El espesor endometrial fue significativamente superior a las 48 horas de infusión de PRP en comparación con el espesor previo (10 mm vs. 6,25 mm, $p < 0,001$). Las frecuencias de embarazo clínico y de tasa de nacido vivo también fueron significativamente más altas en el grupo de PRP en comparación con el grupo control.

En el estudio prospectivo de cohortes de Chang et al. (8) se analizaron los ciclos realizados en 93 pacientes menores de 40 años, con FSH < 10 UI/mL y 2 blastocistos de buena calidad criopreservados en las que, tras THS con 6 mg/día de estradiol (hasta un máximo de 12 mg/día), no se consiguió un endometrio de más de 7 mm. Las pacientes eligieron ser tratadas con 0,5 mL de PRP ($n=34$), recibir la transferencia de los 2 embriones sin adyuvancia con PRP ($n=30$) o cancelar el ciclo ($n=29$). Tras la infusión de PRP, el espesor del endometrio fue de $7,65 \pm 0,22$ mm, significativamente más grueso que el del grupo control ($6,52 \pm 0,31$ mm; $p < 0,05$). Las frecuencias de implantación y de embarazo clínico fueron significativamente mejores en el grupo de PRP comparado con el control (27,94% vs 11,67%, $p < 0,05$; 44,12% vs 20%, $p < 0,05$, respectivamente).

Nazari et al. (9) realizaron un estudio aleatorizado con 60 mujeres que tenían como antecedente una cancelación del ciclo de transferencia de embriones descongelados por endometrio delgado < 7 mm. Mediante un diseño doble ciego, las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a tratamiento con PRP o a infusión de placebo. Se administró THS para la preparación endometrial en todos los participantes. La infusión intrauterina PRP o la simulada se realizó el día 11-12º y se repitió después de 48 horas si persistía un endometrio menor de 7 mm. El grosor endometrial aumentó a las 48 h después de la primera intervención en ambos grupos, pero no superó los 7 mm, por lo que todos los participantes necesitaron una segunda intervención. Tras la misma, el grosor endometrial alcanzó $7,21 \pm 0,18$ mm y $5,76 \pm 0,97$ mm en el grupo PRP y el grupo de infusión simulada respectivamente ($p < 0,001$). Se realizó transferencia en todos los pacientes del grupo PRP y sólo en seis en el grupo control, por persistir endometrio menor de 7 mm. Se obtuvo embarazo bioquímico en doce casos en el grupo PRP (40%) y en dos casos en el grupo de infusión simulada (6,7%) ($p=0,031$). La frecuencia de embarazo clínico fue del 33,3 % en el grupo de intervención y del 3,3% en el grupo control ($p=0,048$).

Recientemente Efendieva et al. (10) han publicado un estudio cuyo objetivo era evaluar la eficacia de la inyección histeroscópica de PRP y de células endometriales autólogas, como tratamiento del endometrio fino en pacientes infértiles. El estudio incluyó a 115 pacientes infértiles con endometrio < 7 mm, que se dividieron en cuatro grupos: el grupo control ($n=30$) se sometió a terapia conservadora (fisioterapia); el segundo ($n=42$) recibió inyecciones intraendometriales de PRP, el tercero ($n=38$) recibió inyecciones idénticas después del tratamiento conservador, y el cuarto ($n=5$) recibió inyecciones de células endometriales autólogas suspendidas en PRP. Todos los pacientes habían recibido previamente TRH vía

oral o transdérmica en dosis altas, así como cursos repetidos de fisioterapia. No se encontraron diferencias significativas en frecuencia de cancelación de transferencia, embarazo clínico, aborto temprano ni recién nacido vivo entre las tres intervenciones analizadas.

Un ensayo clínico aleatorizado publicado por Pandey et al. (11) incluyó 120 mujeres de 21 a 37 años sometidas a estimulación ovárica para inseminación intrauterina con endometrio fino persistente (<7 mm) en uno o más ciclos previos, incluso tras tratamiento convencional con valerato de estradiol al final de la estimulación (6 mg/día). Las pacientes fueron asignadas al azar al grupo de tratamiento con PRP o al grupo control. El PRP se instiló el día del triggering HCG en el grupo experimental, mientras que en el grupo control se administró el valerato de estradiol a partir del día 7 de estimulación. Se realizó otra evaluación de los parámetros endometriales el día de la inseminación intrauterina. El tratamiento se repitió durante 3 ciclos o hasta que se lograba el embarazo. En el grupo tratado con PRP, el grosor medio del endometrio antes del PRP fue de $4,66 \pm 0,79$ mm y aumentó significativamente a $7,47 \pm 0,85$ mm, ($p < 0,05$) después de 3 ciclos. Las tasas de embarazo bioquímico y clínico en el grupo experimental fueron significativamente más altas que las del grupo control (23,73% vs 6,89% y 6,89% vs 18,64% respectivamente, $p < 0,05$).

El efecto de la infusión de PRP sobre el espesor endometrial ha sido analizado por medio de la estimación conjunta de los efectos de cuatro estudios (Chang et al. 2019 (8) (PRP y Nazari et al. 2019 (9)). Las pacientes tratadas con PRP obtuvieron endometrios con espesor significativamente mayor que las pacientes control (DM: 0,97 mm; IC 95%; 0,59 a 1,34; 4 estudios; I^2 : 87%). En relación con los resultados gestacionales, las pacientes que recibieron PRP presentaron mayor frecuencia de gestación clínica (OR: 3,68; IC 95%: 1,77 a 7,65; 3 estudios; I^2 : 0%), y similar riesgo de aborto (OR: 0,85; IC 95%: 0,24 a 3; 3 estudios; I^2 : 0%) en comparación con los controles (figura 1).

RECOMENDACIÓN

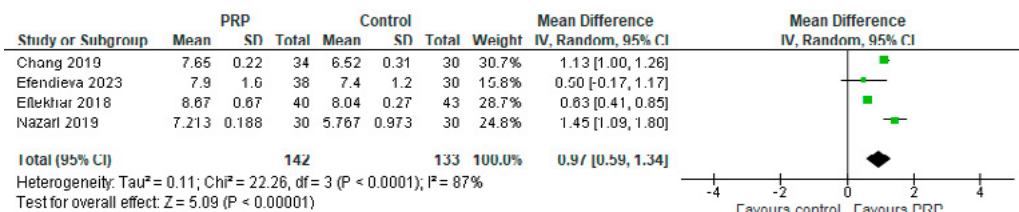
En pacientes con endometrio persistentemente fino, una vez descartadas causas uterinas o endometriales, se PUEDE indicar el tratamiento con PRP ya que parece incrementar el espesor endometrial y la frecuencia de gestación clínica.	FUERTE ⊕⊕○○
---	----------------

REFERENCIAS

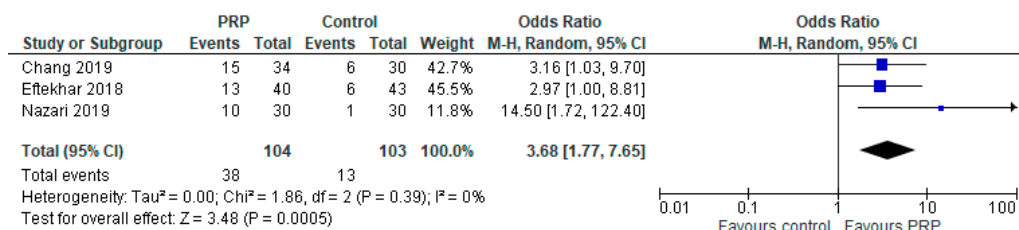
1. Sharara FI, Lim J, McClamrock HD. Endometrial pattern on the day of oocyte retrieval is more predictive of implantation success than the pattern or thickness on the day of hCG administration. *J Assist Reprod Genet.* 1999;16:523-8.
2. Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):1286-90.
3. Agarwal M, Mettler L, Jain S, Meshram S, Günther V, Alkatout I. Management of a Thin Endometrium by Hysteroscopic Instillation of Platelet-Rich Plasma Into The Endomyometrial Junction: A Pilot Study. *J Clin Med.* 2020;9(9):2795.
4. Y Yu, N., Chen, Y. C., Cheng, E. H., Lin, P. Y., Huang, C. C., Lee, T. H., & Lee, M. S. (2023). Intrauterine instillation and hysteroscopic injection of autologous platelet-rich plasma for patients with a persistent thin endometrium: the silver lining?. *Fertil Steril.* 2023;120(4), e305.
5. Zaha IA, Huniadi A, Bodog F, Seles L, Toma MC, Maghiar L, et al. Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) in Infertility-Infusion versus Injectable PRP. *J Pers Med.* 2023;13(12):1676.
6. Eftekhari M, Neghab N, Naghshineh E, Khani P. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(6):810-3.
7. Coksuer H, Akdemir Y, Ulas Barut M. Improved in vitro fertilization success and pregnancy outcome with autologous platelet-rich plasma treatment in unexplained infertility patients that had repeated implantation failure history. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(9):815-8.
8. Chang Y, Li J, Wei LN, Pang J, Chen J, Liang X. Autologous platelet-rich plasma infusion improves clinical pregnancy rate in frozen embryo transfer cycles for women with thin endometrium. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(3):e14062.
9. Nazari L, Salehpour S, Hosseini MS, Hashemi Moghanjoughi P. The effects of autologous platelet-rich plasma in repeated implantation failure: a randomized controlled trial. *Human Fertil (Cambridge).* 2020;23(3):209-13.
10. Efendieva Z, Vishnyakova P, Apolikhina I, Artemova D, Butov K, Kalinina E, et al. Hysteroscopic injections of autologous endometrial cells and platelet-rich plasma in patients with thin endometrium: a pilot randomized study. *Sci Rep.* 2023;13(1):945.

11. Pandey D, Bajaj B, Kapoor G, Bharti R. Intrauterine instillation of autologous platelet-rich plasma in infertile females with thin endometrium undergoing intrauterine insemination: an open-label randomized controlled trial. *AJOG Glob Rep.* 2023;3(2):100172.

Espeor endometrial



Embarazo clínico



Aborto

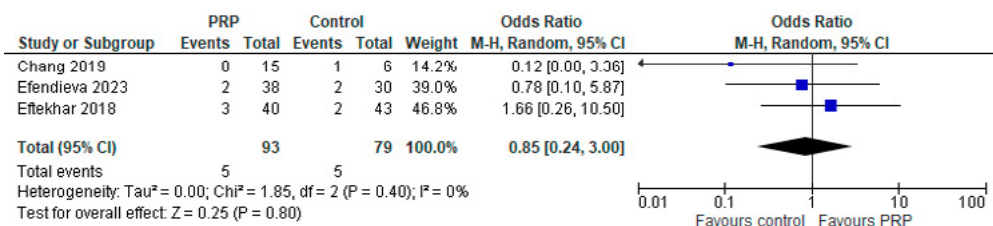


FIGURA 1: Estimación del efecto del tratamiento con PRP por medio de metaanálisis de estudios comparativos frente a no tratamiento con PRP, y según modelo de efectos aleatorios

V. Anexos

Anexo 1: Relación de abreviaturas

CN	Ciclo natural
CE	Ciclo estimulado
CS	Ciclo sustituido
DM	Diferencia de medias
DMP	Diferencia de Medias Ponderada
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
E2	Estradiol
FIV	Fecundación In Vitro
FI	Indice de Flujo
FV	Indice de Flujo de Vascularización
NNH	Number Needed to Harm
OVF	Onda de Velocidad de Flujo
PI	Indice de Pulsatilidad
PRP	Plasma Rico en Plaquetas
RI	Indice de Resistencia
ROC	Receiver Operating Characteristics
THS	Terapia Hormonal Sustitutiva
TNV	Tasa de Nacido Vivo
TRA	Técnicas de Reproducción Asistida
VI	Indice de Vascularización

Anexo 2: Revisores externos y conflictos de interés

La guía ha sido revisada por el Comité Científico de la Sociedad Española de Fertilidad. La revisión de la guía ha incluido una valoración del grado de cumplimiento de la herramienta Agree-II.

A continuación se detalla la relación de los revisores de la Guía por orden alfabético así como su declaración de conflicto de intereses:

NOMBRE	ESPECIALIDAD Y CENTRO DE TRABAJO	CONFLICTO DE INTERÉS
Gorka Barrenetxea	Ginecología, Obstetricia y Medicina Reproductiva	Ninguno
Miguel Angel Checa	Ginecología, Obstetricia y Medicina Reproductiva	Ninguno

Anexo 3: Aplicabilidad

La Guía de la SEF sobre diagnóstico y manejo del endometrio fino en Técnicas de Reproducción Asistida ha sido elaborada a partir de la evidencia disponible, con una clara orientación práctica y considerando las mujeres que van a ser sometidas a TRA como población.

Esta Guía va dirigida a todos los profesionales implicados en la atención de estas pacientes: ginecólogos dedicados a fertilidad y reproducción asistida, ginecólogos que tratan otras áreas de la especialidad, médicos generales y otros especialistas como endocrinólogos. Los pacientes son también destinatarios indirectos de la Guía pues les ofrece una visión veraz, objetiva y actualizada de la mejor evidencia disponible.

Sin duda, el hecho de que se trate de la primera Guía de Práctica Clínica española sobre diagnóstico y manejo del endometrio fino en reproducción elaborada con metodología GRADE, y que cuente con el aval científico de la SEF, puede contribuir a su amplia difusión.

La Guía se circunscribe al ámbito de este problema en reproducción asistida, ya que es precisamente en esta población donde a menudo carecemos de criterios bien definidos y adecuadamente fundamentados para establecer la conducta clínica. Consideramos que la aplicación de las recomendaciones puede introducir algunos cambios relevantes en el diagnóstico y manejo de este problema.

Las recomendaciones contenidas en la presente Guía constituyen un paradigma de práctica clínica de fácil aplicabilidad, ya que se prima el uso de técnicas diagnósticas y de tratamientos médicos y quirúrgicos accesibles, consolidados y con un coste asumible. A pesar de ello, es posible que persistan fuentes de heterogeneidad como la diferente accesibilidad de los pacientes a los cuidados de salud según su presta-

dor de servicios y/o su área geográfica de residencia, ya que ambas circunstancias pueden generar diferencias en recursos diagnósticos y terapéuticos.

Tras la elaboración de la Guía existe la intención por parte del Grupo de Interés de elaborar una versión resumida de recomendaciones con acceso universal, como herramienta de fácil consulta para pacientes, además de proporcionar el contenido completo a los profesionales.

Para monitorizar la repercusión de la Guía entre pacientes y profesionales se realizará una valoración externa utilizando la metodología DELPHI con una encuesta en dos rondas, una vez obtenida la divulgación amplia de la misma.

Anexo 4: Aspectos pendientes y perspectivas de investigación

Los conocimientos actuales sobre clasificación, diagnóstico, pronóstico y tratamiento de esta patología en la mujer en edad reproductiva se fundamentan en gran medida en estudios clínicos generalmente observacionales, lo que resta calidad a la evidencia. Por tanto, sería necesario promover estudios prospectivos y aleatorizados que puedan mejorar el conocimiento sobre los puntos más controvertidos:

- Valoración del efecto del endometrio fino sobre los resultados gestacionales en los distintos perfiles de pacientes, entre las que se cuentan al menos las siguientes: pacientes en primer ciclo de tratamiento, pacientes afectadas por fallo recurrente de implantación o por pérdida gestacional recurrente, pacientes con endometrio fino o refractario secundario a lesiones endometriales de diferente origen, y pacientes con criterios diagnósticos de endometritis crónica.
- Evaluación de los diferentes procedimientos de obtención y activación de PRP para su uso terapéutico frente al endometrio fino.
- Evaluación de los modelos de tratamiento con uso de PRP, en lo relativo a frecuencia, volumen y umbrales de espesor endometrial adecuados para programar la transferencia o para continuar con infusiones sucesivas
- Evaluación de la eficacia y seguridad de la administración de PRP en forma de infusión intracavitaria o de inyección subendometrial en los diferentes subgrupos de pacientes.
- Evaluación de la utilidad de tratamientos adyuvantes al uso de PRP.

Anexo 5: Cronología de revisión de la Guía

En 2026, a los 24 meses de la finalización de la Guía, el grupo de trabajo se reconstituirá para hacer una valoración crítica de la nueva evidencia disponible si la hubiera y ponderar qué recomendaciones tienen que ser revisadas y eventualmente modificadas a la luz de los nuevos datos disponibles. El proceso de revisión y actualización se llevará a cabo de acuerdo con el siguiente esquema:

1. Reconstitución del grupo (octubre 2026).
2. Revisión crítica de la literatura en base a las preguntas PICO que constituyen la Guía (diciembre 2026).
3. Evaluación según metodología GRADE de la evidencia disponible (marzo 2027).
4. Modificación y reformulación de las recomendaciones cuando sea necesario (junio-julio de 2027).

Anexo 6: Sintaxis de las búsquedas bibliográficas

I. Definición de endometrio fino

MEDLINE

("fresh"[All Fields] OR "frozen-thawed"[All Fields] OR ("cryopreservability"[All Fields] OR "cryopreservable"[All Fields] OR "cryopreservant"[All Fields] OR "cryopreservants"[All Fields] OR "cryopreserved"[All Fields] OR "cryopreservation"[MeSH Terms] OR "cryopreservation"[All Fields] OR "cryopreserved"[All Fields] OR "cryopreservations"[All Fields] OR "cryopreservative"[All Fields] OR "cryopreservatives"[All Fields] OR "cryopreserve"[All Fields] OR "cryopreserving"[All Fields])) AND ("embryo transfer"[MeSH Terms] OR ("embryo"[All Fields] AND "transfer"[All Fields]) OR "embryo transfer"[All Fields]) AND ("endometrial"[All Fields] AND ("thick"[All Fields] OR "thickness"[All Fields] OR "thicknesses"[All Fields])) AND (((("reproduction"[MeSH Terms] OR "reproduction"[All Fields] OR "reproductions"[All Fields] OR "reproductive"[All Fields] OR "reproductively"[All Fields] OR "reproductives"[All Fields] OR "reproductivity"[All Fields]) AND ("outcome"[All Fields] OR "outcomes"[All Fields])) OR ("embryo implantation"[MeSH Terms] OR ("embryo"[All Fields] AND "implantation"[All Fields]) OR "embryo implantation"[All Fields] OR ("ambulatory care facilities"[MeSH Terms] OR ("ambulatory"[All Fields] AND "care"[All Fields] AND "facilities"[All Fields]) OR "ambulatory care facilities"[All Fields] OR "clinic"[All Fields] OR "clinic s"[All Fields] OR "clinical"[All

Fields] OR “clinically”[All Fields] OR “clinicals”[All Fields] OR “clinics”[All Fields]) AND (“pregnancy”[MeSH Terms] OR “pregnancy”[All Fields] OR “pregnancies”[All Fields] OR “pregnancy s”[All Fields])) OR (“ongoing”[All Fields] AND (“pregnancy”[MeSH Terms] OR “pregnancy”[All Fields] OR “pregnancies”[All Fields] OR “pregnancy s”[All Fields])) OR (“live birth”[MeSH Terms] OR (“live”[All Fields] AND “birth”[All Fields]) OR “live birth”[All Fields]) OR (“abortion, spontaneous”[MeSH Terms] OR (“abortion”[All Fields] AND “spontaneous”[All Fields]) OR “spontaneous abortion”[All Fields] OR “miscarriage”[All Fields] OR “miscarriages”[All Fields]) OR (“pregnancy, ectopic”[MeSH Terms] OR (“pregnancy”[All Fields] AND “ectopic”[All Fields]) OR “ectopic pregnancy”[All Fields] OR (“ectopic”[All Fields] AND “pregnancy”[All Fields])))) AND (“english”[Language] OR “french”[Language] OR “german”[Language] OR “italian”[Language] OR “spanish”[Language]) Translations cryopreserved: “cryopreservability”[All Fields] OR “cryopreservable”[All Fields] OR “cryopreservant”[All Fields] OR “cryopreservants”[All Fields] OR “cryopreserved”[All Fields] OR “cryopreservation”[MeSH Terms] OR “cryopreservation”[All Fields] OR “cryopreserved”[All Fields] OR “cryopreservations”[All Fields] OR “cryopreservative”[All Fields] OR “cryopreservatives”[All Fields] OR “cryopreserve”[All Fields] OR “cryopreserving”[All Fields] embryo transfer: “embryo transfer”[MeSH Terms] OR (“embryo”[All Fields] AND “transfer”[All Fields]) OR “embryo transfer”[All Fields] thickness: “thick”[All Fields] OR “thickness”[All Fields] OR “thicknesses”[All Fields] reproductive: “reproduction”[MeSH Terms] OR “reproduction”[All Fields] OR “reproductions”[All Fields] OR “reproductive”[All Fields] OR “reproductively”[All Fields] OR “reproductives”[All Fields] OR “reproductivity”[All Fields] outcome: “outcome”[All Fields] OR “outcomes”[All Fields] embryo implantation: “embryo implantation”[MeSH Terms] OR (“embryo”[All Fields] AND “implantation”[All Fields]) OR “embryo implantation”[All Fields] clinical: “ambulatory care facilities”[MeSH Terms] OR (“ambulatory”[All Fields] AND “care”[All Fields] AND “facilities”[All Fields]) OR “ambulatory care facilities”[All Fields] OR “clinic”[All Fields] OR “clinic’s”[All Fields] OR “clinical”[All Fields] OR “clinically”[All Fields] OR “clinicals”[All Fields] OR “clinics”[All Fields] pregnancy: “pregnancy”[MeSH Terms] OR “pregnancy”[All Fields] OR “pregnancies”[All Fields] OR “pregnancy’s”[All Fields] pregnancy: “pregnancy”[MeSH Terms] OR “pregnancy”[All Fields] OR “pregnancies”[All Fields] OR “pregnancy’s”[All Fields] live birth: “live birth”[MeSH Terms] OR (“live”[All Fields] AND “birth”[All Fields]) OR “live birth”[All Fields] miscarriage: “abortion, spontaneous”[MeSH Terms] OR (“abortion”[All Fields] AND “spontaneous”[All Fields]) OR “spontaneous abortion”[All Fields] OR “miscarriage”[All Fields] OR “miscarriages”[All Fields] ectopic pregnancy: “pregnancy, ectopic”[MeSH Terms] OR (“pregnancy”[All Fields] AND “ectopic”[All Fields]) OR “ectopic pregnancy”[All Fields] OR (“ectopic”[All Fields] AND “pregnancy”[All Fields]) english[Filter]: english [LA] french[Filter]: french [LA] german[Filter]: german [LA] italian[Filter]: italian [LA] spanish[Filter]

II. Abordaje diagnóstico del endometrio fino

Search: (((ultrasound patern) OR (doppler)) OR (vascularization)) OR ((volume) AND (endometrial))) AND (((transfer) AND (embryo)) AND (pregnancy)) AND ((volume) AND (endometrial))) Sort by: Most Recent

((("diagnostic imaging"[MeSH Subheading] OR ("diagnostic"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "diagnostic imaging"[All Fields] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasonics"[MeSH Terms] OR "ultrasonics"[All Fields] OR "ultrasounds"[All Fields] OR "ultrasound s"[All Fields]) AND "patern"[All Fields]) OR ("doppler"[All Fields] OR "doppler s"[All Fields] OR "dopplers"[All Fields]) OR ("blood vessels"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "vessels"[All Fields]) OR "blood vessels"[All Fields] OR "vascular"[All Fields] OR "neovascularization, pathologic"[MeSH Terms] OR ("neovascularization"[All Fields] AND "pathologic"[All Fields]) OR "pathologic neovascularization"[All Fields] OR "vascularisation"[All Fields] OR "vascularization"[All Fields] OR "vascularisations"[All Fields] OR "vascularise"[All Fields] OR "vascularised"[All Fields] OR "vascularities"[All Fields] OR "vascularitis"[All Fields] OR "vascularity"[All Fields] OR "vascularizations"[All Fields] OR "vascularize"[All Fields] OR "vascularized"[All Fields] OR "vascularizes"[All Fields] OR "vascularizing"[All Fields] OR "vasculars"[All Fields]) OR (("volum"[All Fields] OR "volume"[All Fields] OR "volumes"[All Fields] OR "voluming"[All Fields]) AND "endometrial"[All Fields])) AND (("transfer"[All Fields] OR "transferability"[All Fields] OR "transferable"[All Fields] OR "transferred"[All Fields] OR "transferring"[All Fields] OR "transfers"[All Fields]) AND ("embryo s"[All Fields] OR "embryoes"[All Fields] OR "embryonic structures"[MeSH Terms] OR ("embryonic"[All Fields] AND "structures"[All Fields]) OR "embryonic structures"[All Fields] OR "embryo"[All Fields] OR "embryos"[All Fields]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] OR "pregnancies"[All Fields] OR "pregnancy s"[All Fields]) AND (("volum"[All Fields] OR "volume"[All Fields] OR "volumes"[All Fields] OR "voluming"[All Fields]) AND "endometrial"[All Fields]))

Translations

ultrasound: "diagnostic imaging"[Subheading] OR ("diagnostic"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "diagnostic imaging"[All Fields] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasonics"[MeSH Terms] OR "ultrasonics"[All Fields] OR "ultrasounds"[All Fields] OR "ultrasound's"[All Fields]

doppler: "doppler"[All Fields] OR "doppler's"[All Fields] OR "dopplers"[All Fields]

vascularization: "blood vessels"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "vessels"[All Fields]) OR "blood vessels"[All Fields] OR "vascular"[All Fields] OR

“neovascularization, pathologic”[MeSH Terms] OR (“neovascularization”[All Fields] AND “pathologic”[All Fields]) OR “pathologic neovascularization”[All Fields] OR “vascularisation”[All Fields] OR “vascularization”[All Fields] OR “vascularisations”[All Fields] OR “vascularise”[All Fields] OR “vascularised”[All Fields] OR “vascularities”[All Fields] OR “vascularitis”[All Fields] OR “vascularity”[All Fields] OR “vascularizations”[All Fields] OR “vascularize”[All Fields] OR “vascularized”[All Fields] OR “vascularizes”[All Fields] OR “vascularizing”[All Fields] OR “vasculars”[All Fields]

volume: “volum”[All Fields] OR “volume”[All Fields] OR “volumes”[All Fields] OR “voluming”[All Fields]

transfer: “transfer”[All Fields] OR “transferability”[All Fields] OR “transferable”[All Fields] OR “transferred”[All Fields] OR “transferring”[All Fields] OR “transferred”[All Fields] OR “transferring”[All Fields] OR “transfers”[All Fields]

embryo: “embryo’s”[All Fields] OR “embryoes”[All Fields] OR “embryonic structures”[MeSH Terms] OR (“embryonic”[All Fields] AND “structures”[All Fields]) OR “embryonic structures”[All Fields] OR “embryo”[All Fields] OR “embryos”[All Fields]

pregnancy: “pregnancy”[MeSH Terms] OR “pregnancy”[All Fields] OR “pregnancies”[All Fields] OR “pregnancy’s”[All Fields]

volume: “volum”[All Fields] OR “volume”[All Fields] OR “volumes”[All Fields] OR “voluming”[All Fields]

II. Factores causales asociados al endometrio fino

Search: (((causal factors)) OR (causes)) OR (ethiology)) AND (((unresponsive) OR (refractory)) OR (thin)) AND ((endometrial) OR (endometrium))) Sort by: Most Recent

((“causal”[All Fields] OR “causality”[MeSH Terms] OR “causality”[All Fields] OR “causalities”[All Fields] OR “causally”[All Fields] OR “etiology”[MeSH Subheading] OR “etiology”[All Fields]) AND (“factor”[All Fields] OR “factor s”[All Fields] OR “factors”[All Fields])) OR (“causative”[All Fields] OR “causatively”[All Fields] OR “causatives”[All Fields] OR “cause”[All Fields] OR “caused”[All Fields] OR “causing”[All Fields] OR “etiology”[MeSH Subheading] OR “etiology”[All Fields] OR “causes”[All Fields] OR “causality”[MeSH Terms] OR “causality”[All Fields]) OR (“ethiologies”[All Fields] OR “ethiology”[All Fields])) AND ((“unresponsive”[All Fields] OR “unresponsiveness”[All Fields] OR (“refractories”[All Fields] OR “refractoriness”[All Fields] OR “refractory”[All Fields]) OR “thin”[All Fields]) AND (“endometrial”[All Fields] OR (“endometrium”[MeSH Terms] OR “endometrium”[All Fields] OR “endometriums”[All Fields]))))

Translations

causal: “causal”[All Fields] OR “causality”[MeSH Terms] OR “causality”[All Fields] OR “causalities”[All Fields] OR “causally”[All Fields] OR “etiology”[Subheading] OR “etiology”[All Fields]

factors: “factor”[All Fields] OR “factor’s”[All Fields] OR “factors”[All Fields]

causes: “causative”[All Fields] OR “causatively”[All Fields] OR “causatives”[All Fields] OR “cause”[All Fields] OR “caused”[All Fields] OR “causing”[All Fields] OR “etiology”[Subheading] OR “etiology”[All Fields] OR “causes”[All Fields] OR “causality”[MeSH Terms] OR “causality”[All Fields]

ethiology: “ethiologies”[All Fields] OR “ethiology”[All Fields]

unresponsive: “unresponsive”[All Fields] OR “unresponsiveness”[All Fields]

refractory: “refractories”[All Fields] OR “refractoriness”[All Fields] OR “refractory”[All Fields]

endometrium: “endometrium”[MeSH Terms] OR “endometrium”[All Fields] OR “endometriums”[All Fields]

IV. Abordaje terapéutico del endometrio fino

A. Tratamientos hormonales:

Ciclo natural, transdérmico, vaginal, aumentar dosis

Stimulated cycle

#16 Search: (((refractory) OR (unresponsive)) OR (thin)) AND (endometrium) AND (letrozol) Sort by: Most Recent 12

#15 Search: (((((refractory) OR (unresponsive)) OR (thin)) AND (endometrium)) AND (stimulated cycle)) AND ((human menopausal gonadotropins) OR (HMG)) Sort by: Most Recent 7

#14 Search: (((refractory) OR (unresponsive)) OR (thin)) AND (endometrium) AND (stimulated cycle) Sort by: Most Recent 90

#13 Search: (((refractory) OR (unresponsive)) OR (thin)) AND (endometrium) Sort by: Most Recent 978

#12 Search: endometrium Sort by: Most Recent 51,803

#11 Search: ((stimulated cycle) AND (((refractory) OR (unresponsive)) OR (thin))) AND ((human menopausal gonadotropins) OR (HMG)) Sort by: Most Recent 22

#10 Search: letrozol Sort by: Most Recent 4,485

#9 Search: (human menopausal gonadotropins) OR (HMG) Sort by: Most Recent 18,417

#8 Search: **human menopausal gonadotropins** Sort by: **Most Recent** 3,614

#7 Search: **HMG** Sort by: **Most Recent** 16,457

#6 Search: **(stimulated cycle) AND (((refractory) OR (unresponsive)) OR (thin))** Sort by: **Most Recent** 1,935

#5 Search: **stimulated cycle** Sort by: **Most Recent** 72,416

#4 Search: **((refractory) OR (unresponsive)) OR (thin)** Sort by: **Most Recent** 435,502

#3 Search: **refractory** Sort by: **Most Recent** 172,986

#2 Search: **unresponsive** Sort by: **Most Recent** 30,685

#1 Search: **thin** Sort by: **Most Recent** 234,400

GnRH agonists

#11 Search: **((endometrium) AND (((refractory) OR (unresponsive)) OR (thin))) AND (GnRH agonis*)** Sort by: **Most Recent** 20

#10 Search: **(endometrium) AND (((refractory) OR (unresponsive)) OR (thin))** Sort by: **Most Recent** 978

#9 Search: **endometrium** Sort by: **Most Recent** 51,803

#8 Search: **((refractory) OR (unresponsive)) OR (thin)** Sort by: **Most Recent** 435,516

#7 Search: **refractory** Sort by: **Most Recent** 172,992

#6 Search: **unresponsive** Sort by: **Most Recent** 30,687

#5 Search: **thin** Sort by: **Most Recent** 234,406

#4 Search: **((frozen embryo transfer) AND (endometri*)) AND (GnRH agonis*)** Sort by: **Most Recent** 127

#3 Search: **frozen embryo transfer** Sort by: **Most Recent** 5,614

#2 Search: **endometri*** Sort by: **Most Recent** 128,248

#1 Search: **GnRH agonis*** Sort by: **Most Recent** 11,939

Estradiol supplementation in IVF ICSI cycles with thin endometrium

#15 Search: **(((((thin) OR (refractory)) OR (unresponsive)) AND (((ivf) OR (in vitro fertilization)) OR (ICSI))) AND ((endometri*) OR (endometrium))) AND ((estradiol) AND (supplementation))** Sort by: **Most Recent** 5

#14 Search: **((thin) OR (refractory)) OR (unresponsive)** Sort by: **Most Recent** 435,516

#13 Search: **((ivf) OR (in vitro fertilization)) OR (ICSI)** Sort by: **Most Recent** 68,192

#12 Search: **(endometri*) OR (endometrium)** Sort by: **Most Recent** 132,717

#11 Search: **(estradiol) AND (supplementation)** Sort by: **Most Recent** 2,170

#10 Search: **endometrium** Sort by: **Most Recent** 51,803

#9 Search: **endometri*** Sort by: **Most Recent** 128,248
 #8 Search: **unresponsive** Sort by: **Most Recent** 30,687
 #7 Search: **refractory** Sort by: **Most Recent** 172,992
 #6 Search: **thin** Sort by: **Most Recent** 234,406
 #5 Search: **ICSI** Sort by: **Most Recent** 13,844
 #4 Search: **in vitro fertilization** Sort by: **Most Recent** 57,448
 #3 Search: **ivf** Sort by: **Most Recent** 34,851
 #2 Search: **supplementation** Sort by: **Most Recent** 201,683
 #1 Search: **estradiol** Sort by: **Most Recent** 138,657

B. Tratamientos destinados a “incrementar” la vascularización endometrial:

Tocoferol y pentoxifilina

“Thin Endometrium” AND “IVF” AND “Tocopherol” OR “Vitamin E”

“Thin Endometrium” AND “IVF” AND “Pentoxifylline”

Sildenafil

9,(((endometrium) OR (endometrial)) AND (((unresponsive) OR (refractory)) OR (thin))) AND (sildenafil),Most Recent,,""endometrium""[MeSH Terms] OR ""endometrium""[All Fields] OR ""endometriums""[All Fields] OR ""endometrial""[All Fields]) AND ("unresponsive""[All Fields] OR ""unresponsiveness""[All Fields] OR ("refractories""[All Fields] OR ""refractoriness""[All Fields] OR ""refractory""[All Fields]) OR ""thin""[All Fields]) AND ("sildenafil citrate""[MeSH Terms] OR ("sildenafil""[All Fields] AND ""citrate""[All Fields]) OR ""sildenafil citrate""[All Fields] OR ""sildenafil""[All Fields] OR ""sildenafil s""[All Fields])",

8,((unresponsive) OR (refractory)) OR (thin),Most Recent,,"""unresponsive""[All Fields] OR ""unresponsiveness""[All Fields] OR ""refractories""[All Fields] OR ""refractoriness""[All Fields] OR ""refractory""[All Fields] OR ""thin""[All Fields]","435,516",06:17:47

7,(endometrium) OR (endometrial),Most Recent,,"""endometrium""[MeSH Terms] OR ""endometrium""[All Fields] OR ""endometriums""[All Fields] OR ""endometrial""[All Fields]","99,140",06:17:32

6,sildenafil,Most Recent,,"""sildenafil citrate""[MeSH Terms] OR ("sildenafil""[All Fields] AND ""citrate""[All Fields]) OR ""sildenafil citrate""[All Fields] OR ""sildenafil""[All Fields] OR ""sildenafil s""[All Fields]","8,786",06:17:16

5,unresponsive,Most Recent,,"""unresponsive""[All Fields] OR ""unresponsiveness""[All Fields]","30,687",06:17:08

4,refractory,Most Recent,,"refractories"[All Fields] OR "refractoriness"[All Fields] OR "refractory"[All Fields],"172,992",06:16:58

3,thin,Most Recent,,"thin"[All Fields],"234,406",06:16:49

2,endometrial,Most Recent,,"endometrial"[All Fields],"78,356",06:16:42

C. Tratamientos destinados a “promover” la proliferación endometrial

Factor de crecimiento de las colonias de granulocitos

Search: (granulocyte colony-stimulating factor) AND (((unresponsive) OR (refractory)) OR (thin)) AND ((endometrial) OR (endometrium))) Sort by: Most Recent
("granulocyte colony stimulating factor"[MeSH Terms] OR ("granulocyte"[All Fields] AND "colony stimulating"[All Fields] AND "factor"[All Fields]) OR "granulocyte colony stimulating factor"[All Fields] OR ("granulocyte"[All Fields] AND "colony"[All Fields] AND "stimulating"[All Fields] AND "factor"[All Fields]) OR "granulocyte colony stimulating factor"[All Fields]) AND ((("unresponsive"[All Fields] OR "unresponsiveness"[All Fields] OR "refractories"[All Fields] OR "refractoriness"[All Fields] OR "refractory"[All Fields]) OR "thin"[All Fields]) AND ("endometrial"[All Fields] OR ("endometrium"[MeSH Terms] OR "endometrium"[All Fields] OR "endometriums"[All Fields]))))

Translations

granulocyte colony-stimulating factor: "granulocyte colony-stimulating factor"[MeSH Terms] OR ("granulocyte"[All Fields] AND "colony-stimulating"[All Fields] AND "factor"[All Fields]) OR "granulocyte colony-stimulating factor"[All Fields] OR ("granulocyte"[All Fields] AND "colony"[All Fields] AND "stimulating"[All Fields] AND "factor"[All Fields]) OR "granulocyte colony stimulating factor"[All Fields]

unresponsive: "unresponsive"[All Fields] OR "unresponsiveness"[All Fields]

refractory: "refractories"[All Fields] OR "refractoriness"[All Fields] OR "refractory"[All Fields]

endometrium: "endometrium"[MeSH Terms] OR "endometrium"[All Fields] OR "endometriums"[All Fields]

Plasma Rico en Plaquetas

Search: (((unresponsive) OR (refractory)) OR (thin)) AND ((endometrial) OR (endometrium))) AND ((platelet rich plasma) OR (growing factors rich plasma)) Sort by: Most Recent

("unresponsive"[All Fields] OR "unresponsiveness"[All Fields] OR "refractories"[All Fields] OR "refractoriness"[All Fields] OR "refractory"[All Fields]) OR "thin"[All Fields]) AND ("endometrial"[All Fields] OR ("endometrium"[MeSH Terms] OR "endometrium"[All Fields] OR "endometriums"[All Fields])) AND

("platelet rich plasma"[MeSH Terms] OR ("platelet rich"[All Fields] AND "plasma"[All Fields]) OR "platelet rich plasma"[All Fields] OR ("platelet"[All Fields] AND "rich"[All Fields] AND "plasma"[All Fields]) OR "platelet rich plasma"[All Fields] OR (("growing"[All Fields] OR "grows"[All Fields]) AND ("factor"[All Fields] OR "factor s"[All Fields] OR "factors"[All Fields]) AND "rich"[All Fields] AND ("plasma"[MeSH Terms] OR "plasma"[All Fields] OR "plasmas"[All Fields] OR "plasma s"[All Fields]))))

Translations

unresponsive: "unresponsive"[All Fields] OR "unresponsiveness"[All Fields]

refractory: "refractories"[All Fields] OR "refractoriness"[All Fields] OR "refractory"[All Fields]

endometrium: "endometrium"[MeSH Terms] OR "endometrium"[All Fields] OR "endometriums"[All Fields]

platelet rich plasma: "platelet-rich plasma"[MeSH Terms] OR ("platelet-rich"[All Fields] AND "plasma"[All Fields]) OR "platelet-rich plasma"[All Fields] OR ("platelet"[All Fields] AND "rich"[All Fields] AND "plasma"[All Fields]) OR "platelet rich plasma"[All Fields]

growing: "growing"[All Fields] OR "grows"[All Fields]

factors: "factor"[All Fields] OR "factor's"[All Fields] OR "factors"[All Fields]

plasma: "plasma"[MeSH Terms] OR "plasma"[All Fields] OR "plasmas"[All Fields] OR "plasma's"[All Fields]

Anexo 7: Tablas resumen de la Evidencia

I. Definición de endometrio fino

Pregunta 1.1: *¿Existe un espesor endometrial por debajo del cual empeoren los resultados de la inseminación artificial?*

Tabla 1.1.1: *Efecto del espesor endometrial en el día de administración de HCG (estratificado por punto de corte) sobre la probabilidad de gestación clínica en ciclos de inseminación artificial*

Configuración: Comparación clínica (pronóstico de efectividad)

Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	EVALUACIÓN DE CERTEZA				Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
			INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Gestación clínica (endometrio ≥ 2 mm vs <2 mm)												
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^{ab}	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	91/560 (16,3%)	0/2 (0,0%)	OR 0,97 (0,05 a 20,47)	No estimable	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 3 mm vs <3 mm)												
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	88/536 (16,4%)	3/26 (11,5%)	OR 1,51 (0,44 a 5,12)	49 más por 1000 (de 61 menos a 285 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 4 mm vs <4 mm)												
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	80/482 (16,3%)	11/70 (15,7%)	OR 1,04 (0,52 a 2,07)	5 más por 1000 (de 69 menos a 121 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 5 mm vs <5 mm)												
2 ^(1,2)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^{bc}	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	76/484 (15,7%)	23/156 (14,7%)	OR 1,12 (0,67 a 1,86)	15 más por 1000 (de 44 menos a 96 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 6 mm vs <6 mm)												
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^c	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	42/293 (14,3%)	43/239 (18,0%)	OR 0,89 (0,57 a 1,40)	17 menos por 1000 (de 69 menos a 55 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 7 mm vs <7 mm)												
3 ⁽¹⁻³⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^{ac}	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	58/450 (12,9%)	84/527 (15,9%)	OR 0,85 (0,58 a 1,24)	21 menos por 1000 (de 60 menos a 31 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 8 mm vs <8 mm)												
2 ^(1,2)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^{bc}	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	28/182 (15,4%)	71/458 (15,5%)	OR 1,16 (0,68 a 1,98)	20 más por 1000 (de 44 menos a 111 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 9 mm vs <9 mm)												
2 ^(1,2)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^c	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	17/116 (14,7%)	82/524 (15,6%)	OR 1,21 (0,63 a 2,30)	27 más por 1000 (de 52 menos a 143 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 10 mm vs <10 mm)												
3 ⁽¹⁻³⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^c	Los posibles factores de confusión residuales podrían modificar el efecto estimado	16/121 (13,2%)	126/856 (14,7%)	OR 1,07 (0,59 a 1,94)	9 más por 1000 (de 55 menos a 104 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 11 mm vs <11 mm)												
2 ^(1,2)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^c	Los posibles factores de confusión residuales podrían modificar el efecto estimado	3/51 (5,9%)	96/589 (16,3%)	OR 0,40 (0,08 a 2,11)	91 menos por 1000 (de 148 menos a 128 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Gestación clínica (endometrio ≥ 12 mm vs <12 mm)												
2 ^(1,2)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^c	Los posibles factores de confusión residuales podrían modificar el efecto estimado	2/31 (6,5%)	102/609 (16,7%)	OR 0,45 (0,10 a 2,03)	84 menos por 1000 (de 148 menos a 122 más)	⊕⊕⊙⊙ Baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 13 mm vs <13 mm)												
7 ⁽²⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^{a,c}	Los posibles factores de confusión residuales podrían modificar el efecto estimado	1/21 (4,8%)	7/57 (12,3%)	OR 0,36 (0,04 a 3,59)	75 menos por 1000 (de 117 menos a 212 más)	⊕⊙⊙⊙ Muy baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 14 mm vs <14 mm)												
1 ⁽²⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^{abc}	Los posibles factores de confusión residuales podrían modificar el efecto estimado	0/1 (0,0%)	8/77 (10,4%)	OR 2,73 (0,10 a 72,35)	137 más por 1000 (de 92 menos a 790 más)	⊕⊕⊙⊙ Baja	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio (estimado mediante modelo de efectos aleatorios)

Explicaciones:

- a. Estimación basada en resultados de un único estudio
- b. Existen frecuencias absolutas nulas
- c. Algunos de los estudios incluidos analizan tamaños muestrales bajos

Bibliografía:

1. Asante A, Coddington CC, Schenck L, Stewart EA. Thin endometrial stripe does not affect likelihood of achieving pregnancy in clomiphene citrate/intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2013;100(6):1610-4e.1.
2. Reuter KL, Cohen S, Furey L, Baker S. Sonographic appearance of the endometrium and ovaries during cycles stimulated with human menopausal gonadotropin. *J Reprod Med* 1996;41(7):509-14.
3. Man-Yan Yu B, Leung KY. Effect of endometrial thickness on pregnancy outcome in intrauterine insemination: A retrospective study. *Hong Kong J Gynaecol Obstet Midwifery* 2020;20(2):92-7.

Pregunta 1.2: ¿Existe un espesor endometrial por debajo del cual empeoren los resultados de la transferencia embrionaria en fresco?

Tabla 1.2.1: Efecto del espesor endometrial en el día de administración de HCG (estratificado por punto de corte) sobre la probabilidad de implantación embrionaria en ciclos de transferencia en fresco

Configuración: Comparación clínica (pronóstico de efectividad)

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 5 mm vs < 5 mm)												
2 ^(1,2)	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^a	No es serio	Serio ^b	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	4857/17624 (27,6%)	1/26 (3,8%)	OR 4,01 (0,42 a 38,17)	100 más por 1000 (de 22 menos a 566 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 6 mm vs < 6 mm)												
3 ⁽¹⁻³⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^b	Fuerte asociación Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	6209/21631 (28,7%)	12/122 (9,8%)	OR 3,60 (2,00 a 6,47)	184 más por 1000 (de 81 más a 315 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 7 mm vs < 7 mm)												
6 ⁽¹⁻⁶⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Fuerte asociación Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	10324/31123 (33,2%)	93/672 (13,8%)	OR 2,79 (2,24 a 3,48)	171 más por 1000 (de 126 más a 220 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 8 mm vs < 8 mm)												
5 ^(1-4,7)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Fuerte asociación Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	6656/22905 (29,1%)	152/1040 (14,6%)	OR 2,71 (2,27 a 3,23)	171 más por 1000 (de 134 más a 210 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 9 mm vs < 9 mm)												
2 ^(1,3)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	1218/3554 (34,3%)	261/1065 (24,5%)	OR 1,63 (1,40 a 1,91)	101 más por 1000 (de 67 más a 138 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 10 mm vs < 10 mm)												
4 ^(1,3,4,8)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	4154/9749 (42,6%)	1280/4077 (31,4%)	OR 1,48 (1,37 a 1,61)	90 más por 1000 (de 71 más a 110 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 11 mm vs < 11 mm)												
1 ⁽³⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^c	Fuerte asociación Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	621/1067 (58,2%)	742/2496 (29,7%)	OR 3,29 (2,84 a 3,82)	285 más por 1000 (de 248 más a 320 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 12 mm vs < 12 mm)												
3 ^(1,3,5)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio d	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	503/1339 (37,6%)	1223/4115 (29,7%)	OR 1,54 (1,04 a 2,29)	97 más por 1000 (de 8 más a 195 más)	⊕○○○	Muy baja
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 13 mm vs < 13 mm)												
1 ⁽³⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serío e	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	223/540 (41,3%)	1140/3563 (32,0%)	OR 1,50 (1,24 a 1,80)	94 más por 1000 (de 48 más a 139 más)	⊕⊕○○	Baja
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 14 mm vs < 14 mm)												
5 ^(1,3,4,6,7)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	994/2190 (45,4%)	4742/13110 (36,2%)	OR 1,21 (1,10 a 1,33)	45 más por 1000 (de 22 más a 68 más)	⊕⊕⊕○	Moderado
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 15 mm vs < 15 mm)												
3 ^(1,3,4)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	94/256 (36,7%)	1628/4896 (33,3%)	OR 1,23 (0,94 a 1,60)	47 más por 1000 (de 14 menos a 111 más)	⊕⊕⊕○	Moderado
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 16 mm vs < 16 mm)												
1 ⁽³⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serío e	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	31/69 (44,9%)	1332/4034 (33,0%)	OR 1,65 (1,03 a 2,67)	118 más por 1000 (de 7 más a 238 más)	⊕⊕○○	Baja

IC: Intervalo de confianza ; OR: Odds Ratio (estimado mediante modelo de efectos aleatorios)

Explicaciones:

- a. Heterogeneidad estadística moderada
- b. Estimación basada en un bajo número de estudios. Frecuencias absolutas nulas en alguno de los estudios incluidos.
- c. Estimación basada en resultados de un único estudio
- d. Heterogeneidad estadística elevada

Bibliografía:

- Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G, Rosenwaks Z. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. Hum Reprod 1995;10(4):919-22.
- Kumbak B, Erden HF, Tosun S, Akbas H, Ulug U, Bahçeci M. Outcome of assisted reproduction treatment in patients with endometrial thickness less than 7 mm. Reprod Biomed Online 2009;18(1):79-84.

3. Zhao J, Zhang Q, Wang YG, Li YP. Endometrial pattern, thickness and growth in predicting pregnancy outcome following 3319 IVF cycle. *Reprod Biomed Online* 2014;29(3):291-8.
4. Aydin T, Kara M, Nurettin T. Relationship between endometrial thickness and in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome. *Int J Fertil Steril* 2013;7(1):29-34.
5. Wang Y, Zhu Y, Sun Y, Di W, Qiu M, Kuang Y, et al. Ideal embryo transfer position and endometrial thickness in IVF embryo transfer treatment. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(3):282-8.
6. Song J, Sun X, Qian K. Endometrial but not ovarian response is associated with clinical outcomes and can be improved by prolonged pituitary downregulation in patients with thin and medium endometrium. *Reprod Sci* 2019;26(11):1409-16.
7. Fang R, Cai LY, Xiong F, Chen J, Yang WM, Zhao X. The effect of endometrial thickness on the day of hCG administration on pregnancy outcome in the first fresh IVF/ICSI cycle. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(6):473-6.

Pregunta 1.2: ¿Existe un espesor endometrial por debajo del cual empeoren los resultados de la transferencia embrionaria en fresco?

Tabla 1.2.2: Efecto del espesor endometrial en el día de administración de HCG (estratificado por punto de corte) sobre la probabilidad de gestación clínica en ciclos de transferencia en fresco

Configuración: Comparación clínica (pronóstico de efectividad)

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Gestación clínica (endometrio ≥ 4 mm vs < 4 mm)												
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^{a,b}	Fuerte asociación Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	9209/20060 (45,9%)	0/26 (0,0%)	OR 44,98 (2,74 a 738,19)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 5 mm vs < 5 mm)												
3 ⁽¹⁻³⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^c	Fuerte asociación Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	12317/26283 (46,9%)	1/38 (2,6%)	OR 11,02 (2,23 a 54,46)	203 más por 1000 (de 31 más a 569 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 6 mm vs < 6 mm)												
17 ⁽¹⁻¹⁷⁾	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^d	No es serio	Serio ^b	Fuerte asociación Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	58734/125838 (46,7%)	12/122 (9,8%)	OR 3,60 (2,00 a 6,47)	184 más por 1000 (de 81 más a 315 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 7 mm vs < 7 mm)												
24 ^(1-6, 8-10, 12, 13, 15-31)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^e	No es serio	Serio ^b	Fuerte asociación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	48420/94147 (51,4%)	1113/4067 (27,4%)	OR 2,10 (1,83 a 2,57)	168 más por 1000 (de 134 más a 218 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 8 mm vs < 8 mm)												
23 ^(1, 2, 4-10, 12-17, 22, 23, 28, 32-36)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^f	No es serio	No es serio	Fuerte asociación Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	52364/110681 (47,3%)	3701/13235 (28,0%)	OR 2,35 (1,89 a 2,92)	197 más por 1000 (de 144 más a 252 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 9 mm vs < 9 mm)												
20 ^(2, 4-6, 8-12, 15-17, 23, 25, 28, 37-41)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^f	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	27660/50722 (54,5%)	4951/13928 (35,5%)	OR 1,78 (1,58 a 2,01)	140 más por 1000 (de 110 más a 170 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 10 mm vs < 10 mm)												
22 ^(2, 4, 5, 7-10, 12, 14-16, 20, 21, 23, 27-30, 38, 42-44)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^g	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	20586/41965 (49,1%)	13384/32198 (41,6%)	OR 1,55 (1,26 a 1,91)	109 más por 1000 (de 57 más a 160 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPOSOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPOSOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Gestación clínica (endometrio ≥ 11 mm vs < 11 mm)												
15 (4, 5, 8-10, 12, 15, 23, 25, 28, 33, 36, 38, 46)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^f	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	20586/41965 (49,1%)	13384/32198 (41,6%)	OR 1,55 (1,26 a 1,91)	109 más por 1000 (de 57 más a 160 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 12 mm vs < 12 mm)												
16 (2, 4, 5, 7-12, 14-16, 23, 26, 28, 38)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^f	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	17628/32734 (53,9%)	29223/32734 (89,3%)	OR 1,52 (1,34 a 1,73)	34 más por 1000 (de 25 más a 42 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 13 mm vs < 13 mm)												
12 (4, 5, 8-10, 12, 15, 20, 23, 25, 28, 38)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^f	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	8568/12285 (69,7%)	20812/40406 (51,5%)	OR 1,73 (1,39 a 2,16)	133 más por 1000 (de 81 más a 181 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 14 mm vs < 14 mm)												
25 (2, 4, 5, 7-10, 12, 14, 15, 18, 19, 21-23, 27, 28, 30, 36-38, 43, 46, 47)	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^a	No es serio	Serio ^b	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	7864/14568 (54,0%)	46722/107298 (43,5%)	OR 1,40 (1,26 a 1,55)	84 más por 1000 (de 57 más a 109 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 15 mm vs < 15 mm)												
13 (2, 4, 5, 8-12, 15, 33, 34, 38, 48)	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^d	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	3923/6381 (61,5%)	30842/58998 (52,3%)	OR 1,38 (1,24 a 1,55)	79 más por 1000 (de 53 más a 107 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 16 mm vs < 16 mm)												
7 (4, 8-10, 12, 14, 38)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	557/1136 (49,0%)	19635/49703 (39,5%)	OR 1,40 (1,24 a 1,57)	83 más por 1000 (de 52 más a 111 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 17 mm vs < 17 mm)												
4 (8, 10, 12, 38)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	65/122 (53,3%)	1751/4173 (42,0%)	OR 1,37 (0,94 a 1,98)	78 más por 1000 (de 15 menos a 169 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 18 mm vs < 18 mm)												
3 (10, 14, 38)	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^d	No es serio	Serio ^b	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	106/244 (43,4%)	17167/43986 (39,0%)	OR 0,81 (0,28 a 2,37)	49 menos por 1000 (de 238 menos a 212 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 19 mm vs < 19 mm)												
2 (10, 38)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^f	No es serio	Serio ^b	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	1/6 (16,7%)	309/841 (36,7%)	OR 0,44 (0,07 a 2,68)	164 menos por 1000 (de 328 menos a 241 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio (estimado mediante modelo de efectos aleatorios)

Explicaciones

- a. Estimación basada en resultados de un único estudio
- b. Existen frecuencias absolutas nulas
- c. Estimación basada en un bajo número de estudios. Frecuencias absolutas nulas en alguno de los estudios incluidos.
- d. Heterogeneidad estadística moderada
- e. Heterogeneidad estadística elevada
- f. Heterogeneidad estadística muy elevada

Bibliografía

1. Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod* 2018;33(10):1883-8.
2. Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G, Rosenwaks Z. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995;10(4):919-22.
3. Kumbak B, Erden HF, Tosun S, Akbas H, Ulug U, Bahçeci M. Outcome of assisted reproduction treatment in patients with endometrial thickness less than 7 mm. *Reprod Biomed Online* 2009;18(1):79-84.
4. Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod* 2003;18(11):2337-41.
5. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril* 2007;87(1):53-9.
6. Noyes N, Hampton BS, Berkeley A, Licciardi F, Grifo J, Krey L. Factors useful in predicting the success of oocyte donation: a 3-year retrospective analysis. *Fertil Steril* 2001;76(1):92-7.
7. Singh N, Bahadur A, Mittal S, Malhotra N, Bhatt A. Predictive value of endometrial thickness, pattern and sub-endometrial blood flows on the day of hCG by 2D doppler in in-vitro fertilization cycles: A prospective clinical study from a tertiary care unit. *J Hum Reprod Sci* 2011;4(1):29-33.
8. Chen SL, Wu FR, Luo C, Chen X, Shi XY, Zheng HY, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:7.

9. Zhao J, Zhang Q, Wang YG, Li YP. Endometrial pattern, thickness and growth in predicting pregnancy outcome following 3319 IVF cycle. *Reprod Biomed Online* 2014;29(3):291-8.
10. Chan JM, Sukumar AI, Ramalingam M, Ranbir Singh SS, Abdullah MF. The impact of endometrial thickness (EMT) on the day of human chorionic gonadotropin (hCG) administration on pregnancy outcomes: a 5-year retrospective cohort analysis in Malaysia. *Fertil Res Pract* 2018;4:5.
11. Simeonov M, Sapir O, Lande Y, Ben-Haroush A, Oron G, Shlush E, et al. The entire range of trigger-day endometrial thickness in fresh IVF cycles is independently correlated with live birth rate. *Reprod Biomed Online* 2020;41(2):239-47.
12. Tomic V, Kasum M, Vucic K. Impact of embryo quality and endometrial thickness on implantation in natural cycle IVF. *Arch Gynecol Obstet* 2020;301(5):1325-30.
13. Nishihara S, Fukuda J, Ezoe K, Endo M, Nakagawa Y, Yamadera R, et al. Does the endometrial thickness on the day of the trigger affect the pregnancy outcomes after fresh cleaved embryo transfer in the clomiphene citrate-based minimal stimulation cycle? *Reprod Med Biol* 2020;19(2):151-7.
14. Mahutte N, Hartman M, Meng L, Lanes A, Luo ZC, Liu KE. Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw in vitro fertilization cycles: an analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers. *Fertil Steril* 2022;117(4):792-800.
15. Xu J, Zhang S, Jin L, Mao Y, Shi J, Huang R, et al. The effects of endometrial thickness on pregnancy outcomes of fresh ivf/icsi embryo transfer cycles: an analysis of over 40,000 cycles among five reproductive centers in china. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;12.
16. Deger U, Kali Z, Cagiran F. Endometrial thickness is a good predictor of clinical pregnancy and live birth rates in fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27(13):6351-8.
17. Nishii S, Ezoe K, Nishihara S, Onogi S, Takeshima K, Karakida S, et al. Association between endometrial thickness before ovulation, live birth, and placenta previa rates in clomiphene citrate-treated cycles. *AJOG Glob Rep* 2023;3(1):100161.
18. Amir W, Micha B, Ariel H, Liat LG, Jehoshua D, Adrian S. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2007;87(4):799-804.
19. Okohue JE, Onuh SO, Ebeigbe P, Shaibu I, Wada I, Ikimalo II, et al. The effect of endometrial thickness on in vitro fertilization (IVF)-embryo transfer/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcome. *Afr J Reprod Health* 2009;13(1):113-21.

20. Al Mohammady M, Abdel Fattah G, Mahmoud M. The impact of combined endometrial thickness and pattern on the success of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles. *Middle East Fertil Soc J* 2013;18(3):165-70.
21. Aydin T, Kara M, Nurettin T. Relationship between endometrial thickness and in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome. *Int J Fertil Steril* 2013;7(1):29-34.
22. Wu Y, Gao XH, Lu X, Xi J, Jiang S, Sun Y, et al. Endometrial thickness affects the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:5.
23. Fang R, Cai LY, Xiong F, Chen J, Yang WM, Zhao X. The effect of endometrial thickness on the day of hCG administration on pregnancy outcome in the first fresh IVF/ICSI cycle. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(6):473-6.
24. von Wolff M, Fah M, Roumet M, Mitter V, Stute P, Griesinger G, et al. Thin endometrium is also associated with lower clinical pregnancy rate in unstimulated menstrual cycles: a study based on natural cycle IVF. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:776.
25. Ribeiro VC, Santos-Ribeiro S, De Munck N, Drakopoulos P, Polyzos NP, Schutyser V, et al. Should we continue to measure endometrial thickness in modern-day medicine? The effect on live birth rates and birth weight. *Reprod Biomed Online* 2018;36(4):416-26.
26. Wang Y, Zhu Y, Sun Y, Di W, Qiu M, Kuang Y, et al. Ideal embryo transfer position and endometrial thickness in IVF embryo transfer treatment. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(3):282-8.
27. Song J, Sun X, Qian K. Endometrial but not ovarian response is associated with clinical outcomes and can be improved by prolonged pituitary downregulation in patients with thin and medium endometrium. *Reprod Sci* 2019;26(11):1409-16.
28. Eftekhari M, Mehrjardi SZ, Molaei B, Taheri F, Mangoli E. The correlation between endometrial thickness and pregnancy outcomes in fresh ART cycles with different age groups: a retrospective study. *Middle East Fertil Soc J* 2019;24(1).
29. Zhang J, Sun YF, Xu YM, Shi BJ, Han Y, Luo ZY, et al. Effect of endometrium thickness on clinical outcomes in luteal phase short-acting gnrh-a long protocol and GnRH-ant protocol. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:578783.
30. Cagli F, Dolanbay M, Gülseren V, Disli Gurler A, Aygen EM. Does endometrial thickness affect pregnancy outcomes in isolated male infertility IVF cycles? A retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol* 2022;42(7):3199-203.
31. Stanziano A, Bianchi FP, Caringella AM, Cantatore C, D'Amato A, Vitti A, et al. The use of real time strain endometrial elastosonography plus endometrial thickness and vascularization flow index to predict endometrial receptivity in IVF treatments: a pilot study. *BMC Medical Imaging* 2023;23(1):130.

32. Rehnnan R, Fatima SS, Hussain M, Khan R, Khan TA. Effect of endometrial thickness on pregnancy outcome after intracytoplasmic sperm injection. *J Pak Med Assoc* 2015;65(5):448-51.
33. Yuan X, Saravelos SH, Wang Q, Xu YW, Li TC, Zhou CQ. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF-ICSI cycles. *Reprod Biomed Online* 2016;33(2):197-205.
34. Ma NZ, Chen L, Dai W, Bu ZQ, Hu LL, Sun YP. Influence of endometrial thickness on treatment outcomes following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15(1):5.
35. Hussain S, Al-Murshidi Y, Jasim S. Association of endometrial thickness with pregnancy rate in infertile women undergoing ICSI program. *Int. J Pharm Res Allied Sci* 2018:166-71.
36. Liao S, Wang R, Hu C, Pan W, Pan W, Yu D, et al. Analysis of endometrial thickness patterns and pregnancy outcomes considering 12,991 fresh IVF cycles. *BMC Medical Inform Dec Mak* 2021;21(1):176.
37. Dickey RP, Olar TT, Curome DN, Taylor SN, Rye PH. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 1992;7(3):418-21.
38. Dietterich C, Check JH, Choe JK, Nazari A, Lurie D. Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;77(4):781-6.
39. Zhang XQ, Chen CH, Confino E, Barnes R, Milad MY, Kazer RR. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization - embryo transfer. *Fertil Steril* 2005;83(2):336-40.
40. Giannaris D, Zourla A, Chrelias C, Loghis C, Kassanos D. Ultrasound assessment of endometrial thickness: correlation with ovarian stimulation and pregnancy rates in IVF cycles. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008;35(3):190-3.
41. Jia Y, Qu T, Tan A, Hu S, Maldonado M. IVF pregnancy outcomes are associated with the stage of embryo transfer and endometrial ultrasonographic parameters a prospective study. *J Reprod Med* 2021;66(6):342-50.
42. Rinaldi L, Lisi F, Floccari A, Lisi R, Pepe G, Fishel S. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy after in-vitro fertilization but not after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996;11(7):1538-41.

43. Ayustawati, Shibahara H, Obara H, Hirano Y, Taneichi A, Suzuki T, et al. Influence of endometrial thickness and pattern on pregnancy rates in in vitro fertilization-embryo transfer. *Reprod Med Biol* 2002;1(1):17-21.
44. Sharma R, Rao K, Srinivas MS, Jones T. Is endometrial thickness on the day of ET really predictive of IVF outcome? *Int J of Infertil Fetal Med*. 2012;3(2):40-7.
45. Al-Ghamdi A, Coskun S, Al-Hassan S, Al-Rejjal R, Awartani K. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2008;6:5.
46. Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1999;71(1):147-9.
47. Yoeli R, Ashkenazi J, Orvieto R, Shelef M, Kaplan B, Bar-Hava I. Significance of increased endometrial thickness in assisted reproduction technology treatments. *J Assist Reprod Genet* 2004;21(8):285-9.
48. Yurci A, Gungor ND, Gurbuz T. High Endometrial Thickness Does not Affect IVF/ICSI Outcomes. *Eur J Therap* 2021;27(1):94-8.

Pregunta 1.2: ¿Existe un espesor endometrial por debajo del cual empeoren los resultados de la transferencia embrionaria en fresco?

Tabla 1.2.3: Efecto del espesor endometrial en el día de administración de HCG (estratificado por punto de corte) sobre la probabilidad de gestación evolutiva en ciclos de transferencia en fresco

Configuración: Comparación clínica (pronóstico de efectividad)

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Gestación evolutiva (endometrio ≥ 5 mm vs <5 mm)												
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^{a,b}	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	189/515 (36,7%)	0/1 (0,0%)	OR 1,74 (0,07 a 42,96)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Gestación evolutiva (endometrio ≥ 6 mm vs <6 mm)												
3 ^(1,4)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^b	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	841/3439 (24,5%)	97/597 (16,2%)	OR 1,47 (1,17 a 1,86)	59 más por 1000 (de 23 más a 103 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación evolutiva (endometrio ≥ 7 mm vs <7 mm)												
6 ^(1,3-7)	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^c	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	1754/5452 (32,2%)	230/1356 (17,0%)	OR 1,76 (1,28 a 2,41)	95 más por 1000 (de 38 más a 160 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación evolutiva (endometrio ≥ 8 mm vs <8 mm)												
5 ^(1,3,4,7)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^d	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	6150/13735 (44,8%)	531/2463 (21,6%)	OR 1,75 (1,16 a 2,64)	109 más por 1000 (de 26 más a 205 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Gestación evolutiva (endometrio ≥ 9 mm vs <9 mm)												
2 ^(1,4)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^d	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	310/888 (34,9%)	476/2402 (19,8%)	OR 2,83 (0,80 a 10,01)	213 más por 1000 (de 33 menos a 514 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Gestación evolutiva (endometrio ≥ 10 mm vs <10 mm)												
3 ^(1,5,6)	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^d	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	331/785 (42,2%)	110/397 (27,7%)	OR 1,64 (0,94 a 2,69)	109 más por 1000 (de 12 menos a 231 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación evolutiva (endometrio ≥ 12 mm vs <12 mm)												
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Fuerte asociación Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	125/209 (59,8%)	64/307 (20,8%)	OR 5,65 (3,82 a 8,35)	390 más por 1000 (de 293 más a 479 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Gestación evolutiva (endometrio ≥ 14 mm vs <14 mm)												
5 ^(1,2,5-7)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	1830/3072 (59,6%)	4354/10262 (42,4%)	OR 1,89 (1,59 a 2,24)	158 más por 1000 (de 115 más a 198 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Gestación evolutiva (endometrio ≥ 15 mm vs <15 mm)												
1 ^o	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio *	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	30/60 (50,0%)	159/456 (34,9%)	OR 1,87 (1,09 a 3,21)	152 más por 1000 (de 20 más a 283 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio (estimado mediante modelo de efectos aleatorios)

Explicaciones

- a. Estimación basada en resultados de un único estudio
- b. Existen frecuencias absolutas nulas
- c. Heterogeneidad estadística moderada
- d. Heterogeneidad estadística muy elevada

Bibliografía:

1. Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G, Rosenwaks Z. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. Hum Reprod 1995;10(4):919-22.
2. Bu Z, sun Y. The impact of endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotrophin (hcg) administration on ongoing pregnancy rate in patients with different ovarian response. Plos One 2015;10(12):e0145703.
3. Nishihara S, Fukuda J, Ezoe K, Endo M, Nakagawa Y, Yamadera R, et al. Does the endometrial thickness on the day of the trigger affect the pregnancy outcomes after fresh cleaved embryo transfer in the clomiphene citrate-based minimal stimulation cycle? Reprod Med Biol 2020;19(2):151-7.
4. Nishii S, Ezoe K, Nishihara S, Onogi S, Takeshima K, Karakida S, et al. Association between endometrial thickness before ovulation, live birth, and placenta previa rates in clomiphene citrate-treated cycles. AJOG Glob Rep 2023;3(1):100161.
5. Dickey RP, Olar TT, Curole DN, Taylor SN, Rye PH. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. Hum Reprod 1992;7(3):418-21.
6. Aydin T, Kara M, Nurettin T. Relationship between endometrial thickness and in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome. Int J Fertil Steril 2013;7(1):29-34.
7. Wu Y, Gao XH, Lu X, Xi J, Jiang S, Sun Y, et al. Endometrial thickness affects the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration. Reprod Biol Endocrinol 2014;12:5.

Pregunta 1.2: ¿Existe un espesor endometrial por debajo del cual empeoren los resultados de la transferencia embrionaria en fresco?

Tabla 1.2.4: Efecto del espesor endometrial en el día de administración de HCG (estratificado por punto de corte) sobre la probabilidad de nacido vivo en ciclos de transferencia en fresco

Configuración: Comparación clínica (pronóstico de efectividad)

EVALUACIÓN DE CERTEZA						Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA	
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)			ABSOLUTO (IC 95%)
Nacido vivo (endometrio ≥ 4 mm vs < 4 mm)												
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^{a,b}	Asociación muy fuerte Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	7133/218880 (32,6%)	0/26 (0,0%)	OR 44,98 (2,74 a 738,19)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 5 mm vs < 5 mm)												
4 ⁽¹⁻⁴⁾	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^c	No es serio	Serio ^b	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	11203/33997 (33,0%)	9/118 (7,6%)	OR 6,41 (0,84 a 48,93)	270 más por 1000 (de 11 menos a 725 más)	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 6 mm vs < 6 mm)												
10 ^(1,2,4-11)	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^d	No es serio	Serio ^b	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	45134/130052 (34,7%)	226/1516 (14,9%)	OR 2,36 (1,79 a 3,13)	143 más por 1000 (de 90 más a 205 más)	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 7 mm vs < 7 mm)												
16 ^(1-6,8-17)	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^c	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	54482/149830 (36,4%)	1229/5765 (21,3%)	OR 1,90 (1,61 a 2,23)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○○ Baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 8 mm vs < 8 mm)												
12 ^(1,4-6,8-9,11,13,20)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^e	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	43003/116681 (36,9%)	3883/14736 (26,4%)	OR 1,30 (1,31 a 1,95)	54 más por 1000 (de 56 más a 147 más)	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 9 mm vs < 9 mm)												
10 ^(3-8,10,11,13,14)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^e	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	19566/47519 (41,2%)	3440/12899 (26,7%)	OR 1,52 (1,45 a 1,59)	89 más por 1000 (de 79 más a 100 más)	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 10 mm vs < 10 mm)												
10 ^(4,6,8-10,14-17,21)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	33955/84956 (40,0%)	16852/54584 (30,9%)	OR 1,47 (1,25 a 1,75)	88 más por 1000 (de 50 más a 130 más)	⊕⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 11 mm vs < 11 mm)												
9 ^(3,4,6,8,10,13-15,19)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^e	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	16078/38313 (42,0%)	11890/32570 (36,5%)	OR 1,35 (1,07 a 1,72)	72 más por 1000 (de 16 más a 132 más)	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Nacido vivo (endometrio ≥ 12 mm vs < 12 mm)												
8 (4, 6-10, 12, 14)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio *	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	11256/26649 (42,2%)	24328/74906 (32,5%)	OR 1,32 (1,13 a 1,53)	64 más por 1000 (de 27 más a 99 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 13 mm vs < 13 mm)												
7 (3, 4, 6, 8, 13-15)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio *	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	7433/13775 (54,0%)	20457/51431 (39,8%)	OR 1,44 (1,21 a 1,72)	90 más por 1000 (de 46 más a 134 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 14 mm vs < 14 mm)												
6 (4, 6, 8, 9, 12, 22)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio *	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	4173/9373 (44,5%)	30629/88019 (34,8%)	OR 1,28 (1,04 a 1,27)	58 más por 1000 (de 9 más a 56 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 15 mm vs < 15 mm)												
8 (3, 4, 6-8, 15, 19, 20)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio *	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	3278/6617 (49,5%)	28933/71538 (40,4%)	OR 1,49 (1,26 a 1,77)	99 más por 1000 (de 57 más a 141 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 16 mm vs < 16 mm)												
2 (4, 9)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio *	No es serio	Serio *	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	158/499 (31,7%)	15699/53151 (29,5%)	OR 1,10 (0,91 a 1,33)	20 más por 1000 (de 19 menos a 63 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 17 mm vs < 17 mm)												
3 (3, 4, 15)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio *	No es serio	Serio *	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	86/475 (18,1%)	8204/21259 (38,6%)	OR 0,56 (0,14 a 2,15)	126 menos por 1000 (de 305 menos a 189 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 18 mm vs < 18 mm)												
1 (8)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio *	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	42/136 (30,9%)	15728/53241 (29,5%)	OR 1,07 (0,74 a 1,53)	14 más por 1000 (de 59 menos a 95 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio (estimado mediante modelo de efectos aleatorios)

Explicaciones:

- a. Estimación basada en resultados de un único estudio
- b. Existen frecuencias absolutas nulas
- c. Heterogeneidad estadística elevada
- d. Heterogeneidad estadística moderada
- e. Heterogeneidad estadística muy elevada

Bibliografia:

1. Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40000 embryo transfers. *Hum Reprod* 2018;33(10):1883-8.
2. Kumbak B, Erden HF, Tosun S, Akbas H, Ulug U, Bahçeci M. Outcome of assisted reproduction treatment in patients with endometrial thickness less than 7 mm. *Reprod Biomed Online* 2009;18(1):79-84.
3. Holden EC, Dodge LE, Sneeringer R, Moragianni VA, Penzias AS, Hacker MR. Thicker endometrial linings are associated with better IVF outcomes: a cohort of 6331 women. *Hum Fertil (Camb)* 2018;21(4):288-93.
4. Shakerian B, Turkgeldi E, Yildiz S, Keles I, Ata B. Endometrial thickness is not predictive for live birth after embryo transfer, even without a cutoff. *Fertil Steril* 2021;116(1):130-7.
5. Noyes N, Hampton BS, Berkeley A, Licciardi F, Grifo J, Krey L. Factors useful in predicting the success of oocyte donation: a 3-year retrospective analysis. *Fertil Steril* 2001;76(1):92-7.
6. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril* 2007;87(1):53-9.
7. Simeonov M, Sapir O, Lande Y, Ben-Haroush A, Oron G, Shlush E, et al. The entire range of trigger-day endometrial thickness in fresh IVF cycles is independently correlated with live birth rate. *Reprod Biomed Online* 2020;41(2):239-47.
8. Xu J, Zhang S, Jin L, Mao Y, Shi J, Huang R, et al. The effects of endometrial thickness on pregnancy outcomes of fresh IVF/ICSI embryo transfer cycles: an analysis of over 40,000 cycles among five reproductive centers in china. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;12.
9. Mahutte N, Hartman M, Meng L, Lanes A, Luo ZC, Liu KE. Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw in vitro fertilization cycles: an analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers. *Fertil Steril* 2022;117(4):792-800.
10. Deger U, Kali Z, Cagiran F. Endometrial thickness is a good predictor of clinical pregnancy and live birth rates in fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27(13):6351-8.
11. Nishii S, Ezoe K, Nishihara S, Onogi S, Takeshima K, Karakida S, et al. Association between endometrial thickness before ovulation, live birth, and placenta previa rates in clomiphene citrate-treated cycles. *AJOG Glob Rep* 2023;3(1):100161.

12. Wang Y, Zhu Y, Sun Y, Di W, Qiu M, Kuang Y, et al. Ideal embryo transfer position and endometrial thickness in IVF embryo transfer treatment. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(3):282-8.
13. Ribeiro VC, Santos-Ribeiro S, De Munck N, Drakopoulos P, Polyzos NP, Schutyser V, et al. Should we continue to measure endometrial thickness in modern-day medicine? The effect on live birth rates and birth weight. *Reprod Biomed Online* 2018;36(4):416-26.
14. Ovayolu A, Gün I, Silfeler DB, Kutlu T. Live birth and endometrial thickness in unexplained infertility. *Zeynep Kamil Tip Bulteni* 2019;50(3):142-5.
15. Lv H, Li X, Du J, Ling X, Diao F, Lu Q, et al. Effect of endometrial thickness and embryo quality on live-birth rate of fresh IVF/ICSI cycles: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2020;18(1).
16. Zhang J, Sun YF, Xu YM, Shi BJ, Han Y, Luo ZY, et al. Effect of endometrium thickness on clinical outcomes in luteal phase short-acting GnRH-a long protocol and GnRH-ant protocol. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:578783.
17. Cagli F, Dolanbay M, Gülseren V, Disli Gurler A, Aygen EM. Does endometrial thickness affect pregnancy outcomes in isolated male infertility IVF cycles? A retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol* 2022;42(7):3199-203.
18. Fang T, Chen M, Yu W, Ma T, Su Z, Chan DYL, et al. The predictive value of endometrial thickness in 3117 fresh IVF/ICSI cycles for ectopic pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021;50(8):102072.
19. Yuan X, Saravelos SH, Wang Q, Xu YW, Li TC, Zhou CQ. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF-ICSI cycles. *Reprod Biomed Online* 2016;33(2):197-205.
20. Ma NZ, Chen L, Dai W, Bu ZQ, Hu LL, Sun YP. Influence of endometrial thickness on treatment outcomes following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15(1):5.
21. Gallos ID, Khairy M, Chu J, Rajkhowa M, Tobias A, Campbell A, et al. Optimal endometrial thickness to maximize live births and minimize pregnancy losses: Analysis of 25,767 fresh embryo transfers. *Reprod Biomed Online* 2018;37(5):542-8.
22. Fang R, Cai LY, Xiong F, Chen J, Yang WM, Zhao X. The effect of endometrial thickness on the day of hCG administration on pregnancy outcome in the first fresh IVF/ICSI cycle. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(6):473-6.

Pregunta 1.2: ¿Existe un espesor endometrial por debajo del cual empeoren los resultados de la transferencia embrionaria en fresco?

Tabla 1.2.4: Efecto del espesor endometrial en el día de administración de HCG (estratificado por punto de corte) sobre la probabilidad de aborto en ciclos de transferencia en fresco

Configuración: Comparación clínica (pronóstico de seguridad)

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Aborto (endometrio ≥ 4 mm vs < 4 mm)												
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^{a b}	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	2070/9209 (22,5%)	0/0	No estimable	No estimable	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 5 mm vs < 5 mm)												
4 ⁽¹⁻⁴⁾	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^c	No es serio	Serio ^b	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	3316/14812 (22,4%)	5/14 (35,7%)	OR 0,39 (0,04 a 3,75)	179 menos por 1000 (de 335 menos a 319 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 6 mm vs < 6 mm)												
7 ^(1,2,4-8)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^b	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	5911/35852 (16,5%)	41/156 (26,3%)	OR 0,57 (0,39 a 0,81)	94 menos por 1000 (de 141 menos a 39 menos)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 7 mm vs < 7 mm)												
14 ^(1-5,7-15)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio ^c	No es serio	Serio ^b	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	7267/44420 (16,4%)	221/865 (25,5%)	OR 0,68 (0,58 a 0,80)	66 menos por 1000 (de 89 menos a 40 menos)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 8 mm vs < 8 mm)												
11 ^(1,2,4,5,7,8,10,16-18)	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^d	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	5759/36956 (16,4%)	689/2919 (23,6%)	OR 0,61 (0,46 a 0,82)	66 menos por 1000 (de 89 menos a 40 menos)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 9 mm vs < 9 mm)												
9 ^(3-9,11,19)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	3718/24690 (15,1%)	822/4195 (19,6%)	OR 0,77 (0,68 a 0,88)	38 menos por 1000 (de 54 menos a 19 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 10 mm vs < 10 mm)												
9 ^(3-9,11,19)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^e	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	5042/32648 (15,4%)	1710/6626 (25,8%)	OR 0,63 (0,41 a 0,99)	78 menos por 1000 (de 133 menos a 2 menos)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 11 mm vs < 11 mm)												
8 ^(1,4,5,7-10,16-18,20)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^e	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	2277/17865 (12,7%)	2034/9480 (21,5%)	OR 0,77 (0,56 a 1,05)	41 menos por 1000 (de 82 menos a 8 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Aborto (endometrio ≥ 12 mm vs < 12 mm)												
7 ^(4-9, 12)	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^c	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	1461/12577 (11,6%)	2043/12361 (16,5%)	OR 0,75 (0,60 a 0,94)	36 menos por 1000 (de 59 menos a 8 menos)	⊕⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 13 mm vs < 13 mm)												
6 ^(3-5, 7, 9, 11)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^e	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	1082/8609 (12,6%)	3197/18614 (17,2%)	OR 0,95 (0,71 a 1,26)	7 menos por 1000 (de 43 menos a 35 más)	⊕○○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 14 mm vs < 14 mm)												
11 ^(4, 5, 7, 9, 10, 13, 15, 16, 19, 21)	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^d	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	637/5779 (11,0%)	3008/21882 (13,7%)	OR 0,78 (0,71 a 0,85)	27 menos por 1000 (de 36 menos a 18 menos)	⊕⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 15 mm vs < 15 mm)												
8 ^(3-7, 9, 17, 18)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	492/3890 (12,6%)	4446/28807 (15,4%)	OR 0,85 (0,77 a 0,94)	20 menos por 1000 (de 31 menos a 8 menos)	⊕⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 16 mm vs < 16 mm)												
3 ^(4, 5, 9)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^b	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	13/159 (8,2%)	239/1949 (12,3%)	OR 0,71 (0,40 a 1,27)	32 menos por 1000 (de 70 menos a 28 más)	⊕⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 17 mm vs < 17 mm)												
3 ⁽³⁻⁵⁾	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^d	No es serio	Serio ^b	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	13/97 (13,4%)	847/4029 (21,0%)	RR 0,58 (0,08 a 4,07)	88 menos por 1000 (de 193 menos a 645 más)	⊕○○○○ Muy baja	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio (estimado mediante modelo de efectos aleatorios)

Explicaciones:

- a. Estimación basada en resultados de un único estudio
- b. Existen frecuencias absolutas nulas
- c. Heterogeneidad estadística moderada
- d. Heterogeneidad estadística elevada
- e. Heterogeneidad estadística muy elevada

Bibliografia:

1. Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod* 2018;33(10):1883-8.
2. Kumbak B, Erden HF, Tosun S, Akbas H, Ulug U, Bahçeci M. Outcome of assisted reproduction treatment in patients with endometrial thickness less than 7 mm. *Reprod Biomed Online* 2009;18(1):79-84.
3. Holden EC, Dodge LE, Sneeringer R, Moragianni VA, Penzias AS, Hacker MR. Thicker endometrial linings are associated with better IVF outcomes: a cohort of 6331 women. *Hum Fertil (Camb)* 2018;21(4):288-93.
4. Shakerian B, Turkgeldi E, Yildiz S, Keles I, Ata B. Endometrial thickness is not predictive for live birth after embryo transfer, even without a cutoff. *Fertil Steril* 2021;116(1):130-7.
5. Chen SL, Wu FR, Luo C, Chen X, Shi XY, Zheng HY, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:7.
6. Simeonov M, Sapir O, Lande Y, Ben-Haroush A, Oron G, Shlush E, et al. The entire range of trigger-day endometrial thickness in fresh IVF cycles is independently correlated with live birth rate. *Reprod Biomed Online* 2020;41(2):239-47.
7. Xu J, Zhang S, Jin L, Mao Y, Shi J, Huang R, et al. The effects of endometrial thickness on pregnancy outcomes of fresh IVF/ICSI embryo transfer cycles: an analysis of over 40,000 cycles among five reproductive centers in china. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;12.
8. Deger U, Kali Z, Cagiran F. Endometrial thickness is a good predictor of clinical pregnancy and live birth rates in fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27(13):6351-8.
9. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril* 2007;87(1):53-9.
10. Wu Y, Gao XH, Lu X, Xi J, Jiang S, Sun Y, et al. Endometrial thickness affects the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:5.
11. Ribeiro VC, Santos-Ribeiro S, De Munck N, Drakopoulos P, Polyzos NP, Schutyser V, et al. Should we continue to measure endometrial thickness in modern-day medicine? The effect on live birth rates and birth weight. *Reprod Biomed Online* 2018;36(4):416-26.

12. Wang Y, Zhu Y, Sun Y, Di W, Qiu M, Kuang Y, et al. Ideal embryo transfer position and endometrial thickness in IVF embryo transfer treatment. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(3):282-8.
13. Song J, Sun X, Qian K. Endometrial but not ovarian response is associated with clinical outcomes and can be improved by prolonged pituitary downregulation in patients with thin and medium endometrium. *Reprod Sci* 2019;26(11):1409-16.
14. Zhang J, Sun YF, Xu YM, Shi BJ, Han Y, Luo ZY, et al. Effect of endometrium thickness on clinical outcomes in luteal phase short-acting GnRH-a Long Protocol and GnRH-Ant Protocol. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:578783.
15. Cagli F, Dolanbay M, Gülseren V, Disli Gurler A, Aygen EM. Does endometrial thickness affect pregnancy outcomes in isolated male infertility IVF cycles? A retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol* 2022;42(7):3199-203.
16. Fang R, Cai LY, Xiong F, Chen J, Yang WM, Zhao X. The effect of endometrial thickness on the day of hCG administration on pregnancy outcome in the first fresh IVF/ICSI cycle. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(6):473-6.
17. Yuan X, Saravelos SH, Wang Q, Xu YW, Li TC, Zhou CQ. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF-ICSI cycles. *Reprod Biomed Online* 2016;33(2):197-205.
18. Ma NZ, Chen L, Dai W, Bu ZQ, Hu LL, Sun YP. Influence of endometrial thickness on treatment outcomes following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15(1):5.
19. Dickey RP, Olar TT, Curome DN, Taylor SN, Rye PH. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. *Human Reproduction*. 1992;7(3):418-21.
20. Bu Z, Wang K, Dai W, Sun Y. Endometrial thickness significantly affects clinical pregnancy and live birth rates in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(7):524-8.
21. Dietterich C, Check JH, Choe JK, Nazari A, Lurie D. Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;77(4):781-6.

Pregunta 1.2: ¿Existe un espesor endometrial por debajo del cual empeoren los resultados de la transferencia embrionaria en fresco?

Tabla 1.2.6: Efecto del espesor endometrial en el día de administración de HCG (estratificado por punto de corte) sobre la probabilidad de embarazo ectópico en ciclos de transferencia en fresco

Configuración: Comparación clínica (pronóstico de seguridad)

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Embarazo ectópico (endometrio ≥ 7 mm vs < 7 mm)												
2 ^(1,2)	Estudios observacionales	No es Serio	No es serio	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	37/1740 (2,1%)	4/115 (3,5%)	OR 0,63 (0,22 a 1,83)	13 menos por 1000 (de 27 menos a 27 más)	⊕⊕⊕⊕ Moderado	IMPORTANTE
Embarazo ectópico (endometrio ≥ 8 mm vs < 8 mm)												
2 ^(3,4)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	166/5215 (3,2%)	10/182 (5,5%)	OR 0,53 (0,28 a 1,01)	25 menos por 1000 (de 39 menos a 1 más)	⊕⊕⊖⊖ Baja	IMPORTANTE
Embarazo ectópico (endometrio ≥ 9 mm vs < 9 mm)												
3 ^(1,5)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	17/1034 (1,6%)	18/458 (3,9%)	OR 0,56 (0,26 a 0,17)	17 menos por 1000 (de 32 menos a 29 menos)	⊕⊕⊖⊖ Baja	IMPORTANTE
Embarazo ectópico (endometrio ≥ 11 mm vs < 11 mm)												
2 ^(1,3)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	7/519 (1,3%)	21/1032 (2,0%)	OR 0,69 (0,30 a 1,59)	6 menos por 1000 (de 14 menos a 12 más)	⊕⊕⊖⊖ Baja	IMPORTANTE
Embarazo ectópico (endometrio ≥ 13 mm vs < 13 mm)												
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^b	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	3/160 (1,9%)	24/1304 (1,8%)	OR 1,02 (0,30 a 3,42)	0 menos por 1000 (de 13 menos a 42 más)	⊕⊕⊖⊖ Baja	IMPORTANTE
Embarazo ectópico (endometrio ≥ 14 mm vs < 14 mm)												
2 ⁽⁵⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^{a,b}	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	0/2 (3,6%)	2/28 (4,6%)	OR 2,12 (0,08 a 57,58)	69 menos por 1000 (de 65 menos a 744 más)	⊕⊖⊖⊖ Muy baja	IMPORTANTE
Embarazo ectópico (endometrio ≥ 15 mm vs < 15 mm)												
2 ^(3,4)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	21/985 (2,1%)	154/4412 (3,5%)	OR 0,59 (0,37 a 0,94)	14 menos por 1000 (de 22 menos a 2 menos)	⊕⊕⊖⊖ Baja	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio (estimado mediante modelo de efectos aleatorios)

Explicaciones:

- a. Existen frecuencias absolutas nulas
- b. Estimación basada en resultados de un único estudio

Bibliografía:

1. Ribeiro VC, Santos-Ribeiro S, De Munck N, Drakopoulos P, Polyzos NP, Schutyser V, et al. Should we continue to measure endometrial thickness in modern-day medicine? The effect on live birth rates and birth weight. *Reprod Biomed Online* 2018;36(4):416-26.
2. Cagli F, Dolanbay M, Gülseren V, Disli Gurler A, Aygen EM. Does endometrial thickness affect pregnancy outcomes in isolated male infertility IVF cycles? A retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol* 2022;42(7):3199-203.
3. Yuan X, Saravelos SH, Wang Q, Xu YW, Li TC, Zhou CQ. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF-ICSI cycles. *Reprod Biomed Online* 2016;33(2):197-205.
4. Ma NZ, Chen L, Dai W, Bu ZQ, Hu LL, Sun YP. Influence of endometrial thickness on treatment outcomes following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15(1):5.
5. Dickey RP, Olar TT, Curole DN, Taylor SN, Rye PH. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 1992;7(3):418-21.

Pregunta 1.3: ¿Existe un espesor endometrial por debajo del cual empeoren los resultados de la criotransferencia?

Tabla 1.3.1: Efecto del espesor endometrial en el día de inicio de la progesterona en ciclo sustituido (estratificado por punto de corte) sobre la probabilidad de implantación embrionaria en ciclos de criotransferencia sustituidos

Configuración: Comparación clínica (pronóstico de efectividad)

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 6 mm vs <6 mm)												
1º	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	8593/18329 (46,9%)	118/425 (27,8%)	OR 2,30 (1,85 a 2,84)	192 más por 1000 (de 138 más a 244 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 7 mm vs <7 mm)												
1º	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	8358/18329 (45,6%)	353/1237 (28,5%)	OR 2,29 (2,01 a 2,59)	192 más por 1000 (de 160 más a 223 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 8 mm vs <8 mm)												
2 ^(1,2)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	7328/15502 (47,3%)	1540/4067 (37,9%)	OR 1,73 (1,61 a 1,86)	135 más por 1000 (de 117 más a 153 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 9 mm vs <9 mm)												
2 ^(1,3)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	4262/8654 (49,2%)	4751/10336 (46,0%)	OR 1,22 (1,16 a 1,30)	50 más por 1000 (de 37 más a 65 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 10 mm vs <10 mm)												
1º	Estudios observacionales	Serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	2124/4286 (49,6%)	6587/14468 (45,5%)	OR 1,18 (1,10 a 1,26)	41 más por 1000 (de 24 más a 58 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 11 mm vs <11 mm)												
1º	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	1026/2041 (50,3%)	7685/16713 (46,0%)	OR 1,19 (1,08 a 1,30)	43 más por 1000 (de 19 más a 65 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 12 mm vs <12 mm)												
1º	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	439/897 (48,9%)	8272/17857 (46,3%)	OR 1,11 (0,97 a 1,27)	26 más por 1000 (de 8 menos a 60 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Implantación embrionaria (endometrio ≥ 13 mm vs <13 mm)												
1º	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	166/358 (46,4%)	8545/18396 (46,5%)	OR 1,00 (0,81 a 1,23)	0 menos por 1000 (de 52 menos a 52 más)	⊕⊕⊕⊕ Baja	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza ; OR: Odds Ratio (estimado mediante modelo de efectos aleatorios)

Explicaciones:

- a. Estimación basada en resultados de un único estudio
- b. Frecuencias absolutas nulas en alguno de los estudios incluidos.

Bibliografía:

1. Shaodi Z, Qiuyuan L, Yisha Y, Cuilian Z. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy. *PLoS One* 2020;15(9):e0239120.
2. Ashrafi M, Jahangiri N, Hassani F, Akhoond MR, Madani T. The factors affecting the outcome of frozen-thawed embryo transfer cycle. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011;50(2):159-64.
3. Gingold JA, Lee JA, Rodriguez-Purata J, Whitehouse MC, Sandler B, Grunfeld L, et al. Endometrial pattern, but not endometrial thickness, affects implantation rates in euploid embryo transfers. *Fertil Steril* 2015;104(3):620-8e.5.

Pregunta 1.3: ¿Existe un espesor endometrial por debajo del cual empeoren los resultados de la criotransferencia?

Tabla 1.3.2: Efecto del espesor endometrial en el día de inicio de pro-gesterona (estratificado por punto de corte) sobre la probabilidad de gestación clínica en ciclos de criotransferencia sustituidos

Configuración: Comparación clínica (pronóstico de efectividad)

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Gestación clínica (endometrio ≥ 4 mm vs <4 mm)												
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^{ab}	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	7224/18919 (38,2%)	0/23 (0,0%)	OR 29,03 (1,76 a 478,05)	No estimable	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 5 mm vs <5 mm)												
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^c	Fuerte asociación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	7215/18886 (38,2%)	9/56 (16,1%)	OR 3,23 (2,58 a 6,29)	221 más por 1000 (de 170 más a 386 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 6 mm vs <6 mm)												
6 ⁽¹⁻⁶⁾	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^d	No es serio	Serio ^c	Fuerte asociación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	36691/84200 (43,6%)	275/835 (32,9%)	OR 2,00 (1,48 a 2,71)	166 más por 1000 (de 92 más a 242 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 7 mm vs <7 mm)												
7 ^(1-4, 6-8)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^e	No es serio	Serio ^c	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	35593/81543 (43,6%)	946/2775 (34,1%)	OR 1,71 (1,33 a 2,21)	128 más por 1000 (de 67 más a 192 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 8 mm vs <8 mm)												
16 ^(1, 2, 4-16)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^f	No es serio	Serio ^{bc}	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	33450/77994 (42,9%)	6061/15080 (40,2%)	OR 1,31 (1,12 a 1,52)	66 más por 1000 (de 28 más a 103 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 9 mm vs <9 mm)												
7 ^(2, 3, 6, 8, 13, 14, 17)	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^d	No es serio	No es serio	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	3818/6326 (60,4%)	4273/7655 (55,8%)	OR 1,24 (1,10 a 1,41)	52 más por 1000 (de 23 más a 82 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 10 mm vs <10 mm)												
9 ^(2-6, 8, 11, 13, 14)	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^d	No es serio	No es serio	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	10657/23688 (45,0%)	19710/43956 (44,8%)	OR 1,18 (1,07 a 1,32)	41 más por 1000 (de 17 más a 69 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 11 mm vs <11 mm)												
4 ^(2, 3, 6, 8)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^c	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	864/1299 (66,5%)	6616/10638 (62,2%)	OR 1,23 (1,09 a 2,39)	47 más por 1000 (de 20 más a 175 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Gestación clínica (endometrio ≥ 12 mm vs <12 mm)												
6 ^(2-4, 6, 8, 11)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^c	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	3353/7636 (43,9%)	25988/57778 (45,0%)	OR 1,07 (1,02 a 1,12)	17 más por 1000 (de 5 más a 28 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 13 mm vs <13 mm)												
2 ^(2, 3)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	151/238 (63,4%)	7181/11439 (62,8%)	OR 1,02 (0,78 a 1,33)	5 más por 1000 (de 60 menos a 64 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 14 mm vs <14 mm)												
4 ^(2-4, 11)	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^d	No es serio	No es serio	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	941/2184 (43,1%)	23245/56040 (41,5%)	OR 1,11 (0,92 a 1,35)	26 más por 1000 (de 20 menos a 74 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 16 mm vs <16 mm)												
1 ⁽⁴⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	219/489 (44,8%)	21602/52888 (40,8%)	OR 1,17 (0,98 a 1,41)	38 más por 1000 (de 5 menos a 85 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Gestación clínica (endometrio ≥ 18 mm vs <18 mm)												
1 ⁽⁴⁾	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^d	No es serio	Serio ^a	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	60/136 (44,1%)	21761/53241 (40,9%)	OR 1,14 (0,81 a 1,60)	32 más por 1000 (de 50 menos a 116 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio (estimado mediante modelo de efectos aleatorios)

Explicaciones:

- a. Estimación basada en resultados de un único estudio
- b. Existen frecuencias absolutas nulas
- c. Algunos de los estudios incluidos analizan tamaños muestrales bajos
- d. Heterogeneidad estadística moderada
- e. Heterogeneidad estadística elevada
- f. Heterogeneidad estadística muy elevada

Bibliografía:

1. Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod* 2018;33(10):1883-8.
2. Zhang T, Li Z, Ren X, Huang B, Zhu G, Yang W, et al. Endometrial thickness as a predictor of the reproductive outcomes in fresh and frozen embryo transfer cycles: A retrospective cohort study of 1512 IVF cycles with morphologically good-quality blastocyst. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(4):e9689.
3. Shaodi Z, Qiuyuan L, Yisha Y, Cuilian Z. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy. *PLoS One* 2020;15(9):e0239120.
4. Mahutte N, Hartman M, Meng L, Lanes A, Luo ZC, Liu KE. Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw in vitro fertilization cycles: an analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers. *Fertil Steril* 2022;117(4):792-800.
5. Ata B, Linan A, Kalafat E, Ruiz F, Melado L, Bayram A, et al. Effect of the endometrial thickness on the live birth rate: insights from 959 single euploid frozen embryo transfers without a cutoff for thickness. *Fertil Steril* 2023;120(1):91-8.
6. Deger U, Kali Z, Cagiran F. Endometrial thickness is a good predictor of clinical pregnancy and live birth rates in fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27(13):6351-8.
7. Basir GS, O WS, So WWK, Ng EHY, Ho PC. Evaluation of cycle-to-cycle variation of endometrial responsiveness using transvaginal sonography in women undergoing assisted reproduction. *Ultrasound Obstet & Gynecol* 2002;19(5):484-9.
8. Gingold JA, Lee JA, Rodriguez-Purata J, Whitehouse MC, Sandler B, Grunfeld L, et al. Endometrial pattern, but not endometrial thickness, affects implantation rates in euploid embryo transfers. *Fertil Steril* 2015;104(3):620-8e.5.
9. Dessolle L, Daraï E, Cornet D, Rouzier R, Coutant C, Mandelbaum J, et al. Determinants of pregnancy rate in the donor oocyte model: a multivariate analysis of 450 frozen-thawed embryo transfers. *Human Reproduction*. 2009;24(12):3082-9.
10. Ashrafi M, Jahangiri N, Hassani F, Akhoond MR, Madani T. The factors affecting the outcome of frozen-thawed embryo transfer cycle. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011;50(2):159-64.
11. Kader MA, Abdelmeged A, Mahran A, Abu Samra MF, Bahaa H. The usefulness of endometrial thickness, morphology and vasculature by 2D Doppler ultrasound in prediction of pregnancy in IVF/ICSI cycles. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2016;47(1):341-6.

12. Bu Z, Wang K, Dai W, Sun Y. Endometrial thickness significantly affects clinical pregnancy and live birth rates in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(7):524-8.
13. Groenewoud ER, Cohlen BJ, Al-Oraiby A, Brinkhuis EA, Broekmans FJM, de Bruin JP, et al. Influence of endometrial thickness on pregnancy rates in modified natural cycle frozen-thawed embryo transfer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97(7):808-15.
14. Onogi S, Ezoe K, Nishihara S, Fukuda J, Kobayashi T, Kato K. Endometrial thickness on the day of the LH surge: an effective predictor of pregnancy outcomes after modified natural cycle-frozen blastocyst transfer. *Hum Reprod Open* 2020;2020(4).
15. Jalil A, Malik SS, Sadique I, Omer MA, Ashraf S, Siddique U. Rate of success of pregnancy on the basis of endometrial thickness and endometrial pattern at the time of ultrasound guided embryo transfer. *Pak J Med Health Sci* 2021;15(3):642-5.
16. Tian J, Yang J, Chen T, Yin Y, Li N, Li Y, et al. Generation of Human Endometrial Assembloids with a Luminal Epithelium using Air-Liquid Interface Culture Methods. *Adv Sci* 2023.
17. El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, et al. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril* 2008;89(4):832-9.

Pregunta 1.3: ¿Existe un espesor endometrial por debajo del cual empeoren los resultados de la criotransferencia embrionaria?

Tabla 1.3.3: Efecto del espesor endometrial en el día de administración de inicio de progesterona (estratificado por punto de corte) sobre la probabilidad de nacido vivo en ciclos de criotransferencia sustituidos

Configuración: Comparación clínica (pronóstico de efectividad)

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Nacido vivo (endometrio ≥ 4 mm vs <4 mm)												
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^{ab}	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	5325/18919 (28,1%)	0/23 (0,0%)	OR 18,41 (1,12 a 303,17)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 5 mm vs <5 mm)												
2 ^(1,2)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^b	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	5413/19172 (28,2%)	7/57 (12,3%)	OR 2,65 (1,23 a 5,72)	148 más por 1000 (de 24 más a 322 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 6 mm vs <6 mm)												
7 ⁽¹⁻⁷⁾	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^c	No es serio	Serio ^d	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	27532/83988 (32,8%)	177/831 (21,3%)	OR 1,89 (1,24 a 2,88)	125 más por 1000 (de 38 más a 225 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 7 mm vs <7 mm)												
6 ^(1,2,4-7)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^e	No es serio	Serio ^f	Fuerte asociación Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	26615/81120 (32,8%)	638/2740 (23,3%)	OR 2,28 (1,46 a 3,56)	176 más por 1000 (de 74 más a 287 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 8 mm vs <8 mm)												
10 ⁽¹⁻¹⁰⁾	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^e	No es serio	Serio ^f	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	23939/72542 (33,0%)	4552/14314 (31,8%)	OR 1,27 (1,04 a 1,55)	54 más por 1000 (de 9 más a 102 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 9 mm vs <9 mm)												
8 ^(2,4,6,7,9-11)	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^e	No es serio	Serio ^f	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	3831/7397 (51,8%)	3656/7670 (47,7%)	OR 1,02 (0,79 a 1,32)	5 más por 1000 (de 58 menos a 69 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 10 mm vs <10 mm)												
8 ^(2,7,9,10)	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^c	No es serio	Serio ^f	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	7904/23578 (33,5%)	14996/43570 (34,4%)	OR 1,12 (0,97 a 1,31)	26 más por 1000 (de 7 menos a 63 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 11 mm vs <11 mm)												
4 ^(2,4,6,12)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^f	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	688/1274 (54,8%)	5464/10267 (53,2%)	OR 1,11 (0,99 a 1,25)	26 más por 1000 (de 3 menos a 55 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	EVALUACIÓN DE CERTEZA				Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
			INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Nacido vivo (endometrio ≥ 12 mm vs <12 mm)												
5 ^(2, 4-6, 12)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^f	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	2441/7590 (32,2%)	19491/57328 (34,0%)	OR 1,00 (0,83 a 1,20)	0 menos por 1000 (de 40 menos a 42 más)	⊕⊕⊕⊕ Baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 13 mm vs <13 mm)												
3 ^(2, 6, 7)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	118/234 (50,4%)	6023/11227 (53,6%)	OR 0,79 (0,44 a 1,40)	59 menos por 1000 (de 199 menos a 82 más)	⊕⊕⊕⊕ Moderado	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 14 mm vs <14 mm)												
4 ^(2, 5, 8, 12)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^b	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	661/2173 (30,4%)	1705/55735 (3,1%)	OR 1,03 (0,89 a 1,19)	1 más por 1000 (de 3 menos a 6 más)	⊕⊕⊕⊕ Baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 15 mm vs <15 mm)												
1 ⁽²⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^{ab}	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	0/2 (0,0%)	95/285 (33,3%)	OR 0,40 (0,02 a 8,39)	167 menos por 1000 (de 323 menos a 474 más)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 16 mm vs <16 mm)												
2 ^(2, 5)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^d	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	155/490 (31,6%)	15710/53174 (29,5%)	OR 1,11 (0,91 a 1,34)	22 más por 1000 (de 19 menos a 64 más)	⊕⊕⊕⊕ Baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 17 mm vs <17 mm)												
1 ⁽²⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^{ab}	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	0/0 (0%)	95/287 (33,1%)	No estimable	No estimable	⊕⊕⊕⊕ Muy baja	CRÍTICO
Nacido vivo (endometrio ≥ 18 mm vs <18 mm)												
1 ⁽⁵⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	42/136 (30,9%)	15728/53241 (29,5%)	OR 1,07 (0,74 a 1,53)	14 más por 1000 (de 59 menos a 95 más)	⊕⊕⊕⊕ Baja	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio (estimado mediante modelo de efectos aleatorios)

Explicaciones:

- Estimación basada en resultados de un único estudio
- Existen frecuencias absolutas nulas
- Heterogeneidad estadística elevada
- Frecuencias absolutas nulas en alguno de los estudios incluidos.
- Heterogeneidad estadística muy elevada
- Algunos de los estudios incluidos analizan tamaños muestrales bajos

Bibliografía:

1. Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod* 2018;33(10):1883-8.
2. Shakerian B, Turkgeldi E, Yildiz S, Keles I, Ata B. Endometrial thickness is not predictive for live birth after embryo transfer, even without a cutoff. *Fertil Steril* 2021;116(1):130-7.
3. Ata B, Linan A, Kalafat E, Ruiz F, Melado L, Bayram A, et al. Effect of the endometrial thickness on the live birth rate: insights from 959 single euploid frozen embryo transfers without a cutoff for thickness. *Fertil Steril* 2023;120(1):91-8.
4. Deger U, Kali Z, Cagiran F. Endometrial thickness is a good predictor of clinical pregnancy and live birth rates in fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27(13):6351-8.
5. Mahutte N, Hartman M, Meng L, Lanes A, Luo ZC, Liu KE. Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw in vitro fertilization cycles: an analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers. *Fertil Steril*. 2022;117(4):792-800.
6. Shaodi Z, Qiuyuan L, Yisha Y, Cuilian Z. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy. *PLoS One* 2020;15(9):e0239120.
7. Zhang T, Li Z, Ren X, Huang B, Zhu G, Yang W, et al. Endometrial thickness as a predictor of the reproductive outcomes in fresh and frozen embryo transfer cycles: A retrospective cohort study of 1512 IVF cycles with morphologically good-quality blastocyst. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(4):e9689.
8. Bu Z, Wang K, Dai W, Sun Y. Endometrial thickness significantly affects clinical pregnancy and live birth rates in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(7):524-8.
9. Groenewoud ER, Cohlen BJ, Al-Oraiby A, Brinkhuis EA, Broekmans FJM, de Bruin JP, et al. Influence of endometrial thickness on pregnancy rates in modified natural cycle frozen-thawed embryo transfer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97(7):808-15.
10. Onogi S, Ezoe K, Nishihara S, Fukuda J, Kobayashi T, Kato K. Endometrial thickness on the day of the LH surge: an effective predictor of pregnancy outcomes after modified natural cycle-frozen blastocyst transfer. *Hum Reprod Open* 2020;2020(4).
11. El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, et al. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril* 2008;89(4):832-9.

12. Yang W, Zhang T, Li Z, Ren X, Huang B, Zhu G, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting clinical outcomes of frozen embryo transfer cycles with morphological good-quality blastocyst: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(2):e9577.

Pregunta 1.3: ¿Existe un espesor endometrial por debajo del cual empeoren los resultados de la criotransferencia embrionaria?

Tabla 1.3.3: Efecto del espesor endometrial en el día de administración de inicio de progesterona (estratificado por punto de corte) sobre la probabilidad de aborto en ciclos de criotransferencia sustituidos
Configuración: Comparación clínica (pronóstico de seguridad)

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA	
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)			
Aborto (endometrio ≥ 4 mm vs <4 mm)													
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^{ab}	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	1899/7224 (26,3%)	0/0	No estimable	No estimable	⊕○○○○	Muy baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 5 mm vs <5 mm)													
2 ^(1,2)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^c	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	1920/7333 (26,2%)	2/9 (22,2%)	OR 1,25 (0,26 a 6,02)	41 más por 1000 (de 153 menos a 410 más)	⊕○○○○	Muy baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 6 mm vs <6 mm)													
5 ⁽¹⁻⁵⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^d	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	2877/14573 (19,7%)	40/137 (29,2%)	OR 0,47 (0,32 a 0,68)	130 menos por 1000 (de 175 menos a 73 menos)	⊕⊕○○○	Baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 7 mm vs <7 mm)													
5 ⁽¹⁻⁵⁾	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^e	No es serio	Serio ^d	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	2798/14202 (19,7%)	119/598 (19,9%)	OR 0,90 (0,49 a 1,66)	16 menos por 1000 (de 90 menos a 93 más)	⊕○○○○	Muy baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 8 mm vs <8 mm)													
8 ⁽¹⁻⁸⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^d	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	3937/23371 (16,8%)	608/2951 (20,6%)	OR 0,85 (0,77 a 0,93)	25 menos por 1000 (de 39 menos a 12 menos)	⊕⊕○○○	Baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 9 mm vs <9 mm)													
6 ⁽²⁻⁷⁾	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^f	No es serio	Serio ^d	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	574/3762 (15,3%)	580/4198 (13,8%)	OR 1,02 (0,81 a 1,28)	2 más por 1000 (de 23 menos a 32 más)	⊕○○○○	Muy baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 10 mm vs <10 mm)													
6 ⁽²⁻⁷⁾	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^f	No es serio	Serio ^d	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	351/1920 (18,3%)	803/6040 (13,3%)	OR 1,11 (0,66 a 1,64)	12 más por 1000 (de 41 menos a 68 más)	⊕○○○○	Muy baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 11 mm vs <11 mm)													
4 ⁽²⁻⁵⁾	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^g	No es serio	Serio ^d	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	212/863 (24,6%)	808/6623 (12,2%)	OR 1,36 (0,63 a 2,24)	37 más por 1000 (de 42 menos a 115 más)	⊕○○○○	Muy baja	IMPORTANTE

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Aborto (endometrio ≥ 12 mm vs <12 mm)												
4 ⁽²⁻⁵⁾	Estudios observacionales	No es serio	Muy serio ^g	No es serio	Serio ^d	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	162/388 (41,8%)	856/7098 (12,1%)	OR 1,69 (0,49 a 5,88)	68 más por 1000 (de 58 menos a 326 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 13 mm vs <13 mm)												
3 ⁽²⁻⁴⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^d	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	30/156 (19,2%)	977/7294 (13,4%)	OR 0,95 (0,71 a 1,26)	6 menos por 1000 (de 35 menos a 29 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 14 mm vs <14 mm)												
3 ^(2,3,8)	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^e	No es serio	Serio ^d	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	92/773 (11,9%)	1588/11492 (13,8%)	OR 1,65 (0,48 a 5,62)	71 más por 1000 (de 67 menos a 336 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 15 mm vs <15 mm)												
1 ⁽²⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^{a,d}	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	1/1 (100,0%)	22/117 (18,8%)	OR 0,85 (0,77 a 0,94)	24 menos por 1000 (de 37 menos a 9 menos)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Aborto (endometrio ≥ 17 mm vs <17 mm)												
1 ⁽²⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^{a,b,d}	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	0/0	23/118 (19,5%)	No estimable	No estimable	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio (estimado mediante modelo de efectos aleatorios)

Explicaciones:

- a. Estimación basada en resultados de un único estudio
- b. Existen frecuencias absolutas nulas
- c. Frecuencias absolutas nulas en alguno de los estudios incluidos.
- d. Algunos de los estudios incluidos analizan tamaños muestrales reducidos
- e. Heterogeneidad estadística elevada
- f. Heterogeneidad estadística moderada
- g. Heterogeneidad estadística muy elevada

Bibliografia:

1. Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod* 2018;33(10):1883-8.
2. Shakerian B, Turkgeldi E, Yildiz S, Keles I, Ata B. Endometrial thickness is not predictive for live birth after embryo transfer, even without a cutoff. *Fertil Steril* 2021;116(1):130-7.
3. Zhang T, Li Z, Ren X, Huang B, Zhu G, Yang W, et al. Endometrial thickness as a predictor of the reproductive outcomes in fresh and frozen embryo transfer cycles: A retrospective cohort study of 1512 IVF cycles with morphologically good-quality blastocyst. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(4):e9689.
4. Shaodi Z, Qiuyuan L, Yisha Y, Cuilian Z. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy. *PLoS One* 2020;15(9):e0239120.
5. Deger U, Kali Z, Cagiran F. Endometrial thickness is a good predictor of clinical pregnancy and live birth rates in fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27(13):6351-8.
6. Groenewoud ER, Cohlen BJ, Al-Oraiby A, Brinkhuis EA, Broekmans FJM, de Bruin JP, et al. Influence of endometrial thickness on pregnancy rates in modified natural cycle frozen-thawed embryo transfer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97(7):808-15.
7. Onogi S, Ezoe K, Nishihara S, Fukuda J, Kobayashi T, Kato K. Endometrial thickness on the day of the LH surge: an effective predictor of pregnancy outcomes after modified natural cycle-frozen blastocyst transfer. *Hum Reprod Open* 2020;2020(4).
8. Song L, Bu Z, Sun Y. Endometrial thickness and early pregnancy complications after frozen-thawed embryo transfers. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1066922.

Pregunta 1.3: ¿Existe un espesor endometrial por debajo del cual empeoren los resultados de la criotransferencia embrionaria?

Tabla 1.3.5: Efecto del espesor endometrial en el día de administración de inicio de progesterona (estratificado por punto de corte) sobre la probabilidad de embarazo ectópico en ciclos de criotransferencia sustituidos
Configuración: Comparación clínica (pronóstico de seguridad)

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Embarazo ectópico (endometrio ≥ 6 mm vs <6 mm)												
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	94/6233 (1,5%)	4/90 (4,4%)	OR 0,33 (0,12 a 0,92)	29 menos por 1000 (de 39 menos a 3 menos)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Embarazo ectópico (endometrio ≥ 7 mm vs <7 mm)												
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	89/6037 (1,5%)	9/286 (3,1%)	OR 0,46 (0,23 a 0,92)	17 menos por 1000 (de 24 menos a 2 menos)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Embarazo ectópico (endometrio ≥ 8 mm vs <8 mm)												
3 ^(1,2)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	818/31814 (2,6%)	115/2891 (4,0%)	OR 0,56 (0,46 a 0,69)	17 menos por 1000 (de 21 menos a 12 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
Embarazo ectópico (endometrio ≥ 9 mm vs <9 mm)												
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	45/3020 (1,5%)	53/3303 (1,6%)	OR 0,93 (0,62 a 1,38)	1 menos por 1000 (de 6 menos a 6 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Embarazo ectópico (endometrio ≥ 10 mm vs <10 mm)												
2 ^(1,2)	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^b	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	267/11554 (2,3%)	374/12013 (3,1%)	OR 0,63 (0,49 a 0,81)	11 menos por 1000 (de 16 menos a 6 menos)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Embarazo ectópico (endometrio ≥ 11 mm vs <11 mm)												
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	8/734 (1,1%)	90/5589 (1,6%)	OR 0,67 (0,33 a 1,39)	5 menos por 1000 (de 11 menos a 6 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Embarazo ectópico (endometrio ≥ 12 mm vs <12 mm)												
2 ^(1,2)	Estudios observacionales	No es serio	Serio ^c	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	77/4525 (1,7%)	564/19042 (3,0%)	OR 0,60 (0,29 a 1,24)	12 menos por 1000 (de 21 menos a 7 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Embarazo ectópico (endometrio ≥ 13 mm vs <13 mm)												
1 ⁽¹⁾	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^a	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	2/124 (1,6%)	96/6199 (1,5%)	OR 1,04 (0,25 a 4,28)	1 más por 1000 (de 12 menos a 48 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ESPESOR ENDOMETRIAL ≥ PUNTO DE CORTE	ESPESOR ENDOMETRIAL < PUNTO DE CORTE	RELATIVO (IC 95%)	ABSOLUTO (IC 95%)		
Embarazo ectópico (endometrio ≥ 14 mm vs <14 mm)												
2 ^(2,3)	Estudios observacionales	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto estimado	31/2109 (1,5%)	804/26273 (3,1%)	OR 0,47 (0,33 a 0,68)	16 menos por 1000 (de 20 menos a 10 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio (estimado mediante modelo de efectos aleatorios)

Explicaciones:

- a. Estimación basada en resultados de un único estudio
- b. Heterogeneidad estadística moderada
- c. Heterogeneidad estadística elevada

Bibliografía:

1. Shaodi Z, Qiuyuan L, Yisha Y, Cuilian Z. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy. *PLoS One* 2020;15(9):e0239120.
2. Liu H, Zhang J, Wang B, Kuang Y. Effect of endometrial thickness on ectopic pregnancy in frozen embryo transfer cycles: an analysis including 17,244 pregnancy cycles. *Fertil Steril* 2020;113(1):131-9.
3. Song L, Bu Z, Sun Y. Endometrial thickness and early pregnancy complications after frozen-thawed embryo transfers. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1066922.

II. Esquema diagnóstico en la paciente con endometrio fino

Pregunta PICO 2.1. ¿Cuál es el valor del patrón endometrial en el diagnóstico etiológico del endometrio fino/refractario?

EVALUACIÓN DE CERTEZA							IMPACTO	CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES			
Tasa de embarazo									
1 ¹	estudios observacionales	serio	no es serio	no es serio	serio	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	El endometrio con triple línea o mayor espesor puede favorecer el embarazo, aunque las características endometriales combinadas no son buenos predictores de los resultados	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza

Referencias

1. Zhang CH, Chen C,Wang JR,Wang Y,Wen SX,Cao YP,et al.. An endometrial receptivity scoring system basing on the endometrial thickness, volume, echo, peristalsis, and blood flow evaluated by ultrasonography. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 2022.

Pregunta PICO 2.2. ¿Cuál es el valor del volumen endometrial en el diagnóstico del endometrio fino/refractario?

EVALUACIÓN DE CERTEZA							IMPACTO	CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES			
Tasa de embarazo (evaluado con : porcentaje)									
1 ¹	estudios observacionales	serio ^a	serio	no es serio	no es serio	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	N=562. No hubo diferencias significativas entre las pacientes gestantes y las no gestantes ni en el volumen endometrial ni en el resto de los parámetros analizados.	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones:

a. Estudio no aleatorizado

Referencias

1. Zhang CH, Chen C,Wang JR,Wang Y,Wen SX,Cao YP,et al.. An endometrial receptivity scoring system basing on the endometrial thickness, volume, echo, peristalsis, and blood flow evaluated by ultrasonography. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 2022.

Pregunta 2.3. ¿Cuál es el valor de la vascularización endometrial en el diagnóstico del endometrio fino/refractario?

EVALUACIÓN DE CERTEZA						IMPACTO	CERTEZA	IMPORTANCIA	
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN				OTRAS CONSIDERACIONES
Tasa de embarazo (evaluado con : porcentaje)									
1†	estudios observacionales	serio	serio	no es serio	no es serio	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	El índice de vascularización (VI) (DMP= 0,79; IC 95%: 0,56 1,03; P= 0,000), el índice de flujo (FI) (DMP=1,82; IC 95%: 0,83 2,81; P=0,000) y el índice de flujo de vascularización (FV) (DMP=1,58; IC 95%: 0,91,24; P=0,000) del grupo de embarazadas, fue significativamente mayor que el del grupo de no embarazo. La razón sistólica/diastólica (S/D) (DMP= 4,92; IC 95%: 8,28 1,56; p = 0,004) de la onda de velocidad de flujo (OVF) de la arteria uterina del grupo de gestación fue significativamente menor que la del grupo no gestante. No diferencias significativas entre el índice de resistencia (RI) y el índice de pulsatilidad (PI) de las arterias uterinas entre ambos grupos	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza

Referencias

1. Wu J, Sheng J, Wu X, Wu Q.. *Ultrasoundassessed endometrial receptivity measures for the prediction of in vitro fertilizationembryo transfer clinical pregnancy outcomes: A metaanalysis and systematic review. Exp Ther Med.; 2023.*

III. Factores causales asociados al endometrio fino

Pregunta PICO 3.1. ¿Qué grado de certeza existe acerca de los factores etiológicos asociados a endometrio fino?

EVALUACIÓN DE CERTEZA							IMPACTO	CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES			
endometrio fino									
1†	estudios observacionales	muy serio	muy serio	serio	no es serio	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	El factor causal más documentado es la presencia de adherencias intrauterinas. Otras causas: legrado, infecciones y alteraciones hormonales	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

Ci: Intervalo de confianza

Referencias

1. JE., Okohue. *Hysteroscopy Findings in Women with Thin Endometrium Scheduled for In Vitro fertilization in Niger Delta Region, Nigeria. Afr J Reprod Health.*; 2020.

IV. Pronóstico obstétrico y perinatal asociado al endometrio fino

Pregunta PICO 4.1. ¿El endometrio persistentemente fino se asocia a un mayor riesgo de aparición de desenlaces obstétricos y perinatales adversos?

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ENDOMETRIO FINO	NORMAL	RELATIVO (95% CI)	ABSOLUTO (95% CI)		
Abruptio placentae												
6	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	fuerte asociación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	6/1416 (0.4%)	51/21193 (0.2%)	OR 2.45 (1.11 a 5.38)	3 más por 1000 (de 0 menos a 10 más)	⊕⊕⊕⊖ Moderado ^a	crítico
Trastornos hipertensivos del embarazo (evaluado con : OR)												
6	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	146/2093 (7.0%)	1349/32815 (4.1%)	OR 1.72 (1.44 a 2.05)	28 más por 1000 (de 17 más a 40 más)	⊕⊕⊖⊖ Baja	crítico
Cesárea (evaluado con : OR)												
8	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	1741/2390 (72.8%)	29420/42659 (69.0%)	OR 1.33 (1.06 a 1.67)	58 más por 1000 (de 12 más a 98 más)	⊕⊕⊕⊖ Moderado	crítico
Pequeño para edad gestacional (evaluado con : OR)												
10	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	159/2239 (7.1%)	2151/42985 (5.0%)	OR 1.41 (1.17 a 1.70)	19 más por 1000 (de 8 más a 32 más)	⊕⊕⊖⊖ Baja	crítico
Parto pretérmino (evaluado con : OR)												
13	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	355/3229 (11.0%)	4127/57069 (7.2%)	OR 1.56 (1.34 a 1.81)	36 más por 1000 (de 22 más a 51 más)	⊕⊕⊖⊖ Baja	crítico
Bajo peso al nacimiento (evaluado con : OR)												
8	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	137/1677 (8.2%)	1507/34326 (4.4%)	OR 1.84 (1.52 a 2.22)	34 más por 1000 (de 21 más a 49 más)	⊕⊕⊕⊖ Moderado	crítico

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. IC amplio

Referencias

1. Fang Z, Huang J, Mao J, Yu L, Wang X. Effect of endometrial thickness on obstetric and neonatal outcomes in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2023;21(1):55.

V. Abordaje terapéutico del endometrio fino

A. TRATAMIENTOS HORMONALES

Pregunta PICO 4.1.1. ¿Aumentar las dosis de estrógenos exógenos puede incrementar el grosor endometrial en las pacientes con endometrio fino?

EVALUACIÓN DE CERTEZA							IMPACTO	CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES			
Espesor endometrial (evaluado con : Diferencia de medias)									
1	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^a	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado ^a	En 2013, Shen et al. publicaron un caso de endometrio persistentemente fino en el que se administraron 16 mg de estradiol junto con el ciclo de estimulación ovárica logrando un endometrio de 7 mm y una gestación gemelar evolutiva ¹	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. A proposito de un caso

Referencias

1. Shen, Meng-Shun, Wang, Chia-Woei, Chen, Chi-Huang, Tzeng, Chii-Ruey. New horizon on successful management for a woman with repeated implantation failure due to unresponsive thin endometrium: Use of extended estrogen supplementation. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research; 2013.

Pregunta PICO 4.1.2. ¿Alargar la administración de estrógenos exógenos puede incrementar el grosor endometrial en las pacientes con endometrio fino?

EVALUACIÓN DE CERTEZA						Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA	
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	UNA PAUTA EXTENDIDA DE ADMINISTRACIÓN DE ESTRÓGENOS	PAUTA ESTÁNDAR	RELATIVO (95% CI)			ABSOLUTO (95% CI)
Espesor endometrial (evaluado con : Diferencia de medias)												
1 ^f	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^a	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado ^b	10	13	-	MD 1.9 mm más (0 a 0)	⊕○○○ Muy bajaa, ^b	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. N pequeña
- b. Pueden existir otros trabajos de pequeño tamaño muestral con resultados diferentes que no hayan sido publicados

Referencias

1. Chen, Mei-Jou, Yang, Jehn-Hsiahn, Peng, Fu-Hsiang, Chen, Shee-Uan, Ho, Hong-Nerng, Yang, Yu-Shih. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*; 2006-09-17.

Pregunta PICO 4.1.3. ¿Cambiar el tipo de compuesto estrogénico y la vía de administración para administración exógena puede incrementar el grosor endometrial en las pacientes con endometrio fino?

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	UN CAMBIO EN EL COMPUESTO ESTROGÉNICO Y/O LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN	EL COMPUESTO Y LA VÍA ESTANDAR	RELATIVO (95% CI)	ABSOLUTO (95% CI)		
Espesor endometrial Transdérmico frente a oral (evaluado con : DM)												
3 ^{1,2,3}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	241	251	-	MD 0.24 mm menor (0.49 menor a 0.01 más alto.)	⊕⊕○○ Baja ^{ab}	

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. Dos de ellos N pequeña
- b. IC amplios

Referencias

1. Davar, Robab, Dashti, Saeideh, Omidj, Marjan. Endometrial preparation using gonadotropin-releasing hormone agonist prior to frozen-thawed embryo transfer in women with repeated implantation failure: An RCT. *International Journal of Reproductive Biomedicine*; 2020-5-31.
2. Shahrokh Tehraninejad, Ensieh, Kabodmehri, Roya, Hosein Rashidi, Batol, Jafarabadi, Mina, Keikha, Fateme, Masomi, Masomeh, Hagholahe, Fedieh. Trans dermal estrogen (oestrogel) for endometrial preparation in freeze embryo transfer cycle: An RCT. *International Journal of Reproductive Biomedicine*; 2018-1.
3. Kahraman, Semra, Çetinkaya, Caroline Pirkevi, Sahin, Yucel, Oner, Gokalp. Transdermal versus oral estrogen: clinical outcomes in patients undergoing frozen-thawed single blastocyst transfer cycles without GnRHa suppression, a prospective randomized clinical trial. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*; 2019.

Pregunta 4.1.4. ¿La utilización de dos o más vías de administración de estrógenos exógenos de forma simultánea puede incrementar el grosor endometrial en las pacientes con endometrio fino?

Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	EVALUACIÓN DE CERTEZA				Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
			INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ADMINISTRACIÓN DE ESTRÓGENOS POR DOS VÍAS	UNA SOLA	RELATIVO (95% CI)	ABSOLUTO (95% CI)		
Espesor endometrial (evaluado con : diferencia de medias)												
1 ^f	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	7	9	-	MD 1 mm más alto. (0 a 0)	⊕○○○ Muy baja ^{abc}	

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. Secuencia de aleatorización no descrita
- b. El grupo control es distinto del formulado en la pregunta PICO
- c. Pequeño tamaño muestral

Referencias

1. Check, J. H., Lee, G., Nazari, A., Davies, E., Choe, J. K.. Neither sildenafil nor vaginal estradiol improved endometrial thickness in women with thin endometria after taking oral estradiol in graduating dosages. *Fertility and Sterility*; 2002-04-01.

Pregunta PICO 4.1.5. ¿El ciclo estimulado puede conseguir mayor grosor endometrial frente al ciclo sustituido o el ciclo natural?

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	CICLOS ESTIMULADO	CICLO SUSTITUIDO	RELATIVO (95% CI)	ABSOLUTO (95% CI)		
Espesor endometrial (evaluado con : DM)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio	no es serio	muy serio ^a	no es serio	ninguno	925	2910	-	MD 0.15 mm más alto. (0.53 menor a 0.83 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^a	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

a. No son pacientes con endometrio fino

Referencias

1. Chen D, Shen X, Fu Y, Ding C, Zhong Y, Zhou C. Pregnancy Outcomes Following Letrozole Use in Frozen-thawed Embryo Transfer Cycles: A Systematic Review and Meta-analysis. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020;80(8):820-833 2020/08/14.

Pregunta PICO 4.1.6. ¿En ciclo natural se puede conseguir mayor grosor endometrial frente al ciclo sustituido en pacientes con endometrio fino?

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	CICLO NATURAL	CICLO SUSTITUIDO	RELATIVO (95% CI)	ABSOLUTO (95% CI)		
Espesor endometrial (evaluado con : diferencia de medias)												
3 ^{2,3}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	229	256	-	MD 0.22 mm más alto. (0.25 menor a 0.69 más alto.)	⊕⊕⊕⊙ Moderado ^a	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

a. Falta de ocultamiento de la asignación

Referencias

1. Greco E, Litwicka K, Arrivi C, Varricchio MT, Caragia A, Greco A, Minasi MG, Fiorentino F. The endometrial preparation for frozen-thawed euploid blastocyst transfer: a prospective randomized trial comparing clinical results from natural modified cycle and exogenous hormone stimulation with GnRH agonist. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(7):873-84
2. Sheikhi O, Golsorkhtabaramiri M, Esmaeilzadeh S, Mahouti T, Heidari FN. Reproductive outcomes of vitrified blastocyst transfer in modified natural cycle versus mild hormonally stimulated and artificial protocols: A randomized control trial. *JBRA Assist Reprod.* 2018;22(3):221-227
3. Agha-Hosseini M, Hashemi L, Aleyasin A, Ghasemi M, Sarvi F, Shabani Nashtaei M, Khodarahmian M. Natural cycle versus artificial cycle in frozen-thawed embryo transfer: A randomized prospective trial. *Turk J Obstet Gynecol.* 2018;15(1):12-17

Pregunta 4.1.7. ¿La asociación de agonistas de la GnRH (aGnRH) en el ciclo sustituido puede incrementar el grosor endometrial en las pacientes con endometrio fino?

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	TRATAMIENTO CON AGONISTAS DE LA GNRH	CICLO SUSTITUIDO SOLO	RELATIVO (95% CI)	ABSOLUTO (95% CI)		
espesor endometrial (evaluado con : diferencia de medias)												
4 ^{12,3,4}	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	muy serio ^b	no es serio	ninguno	357	340	-	MD 0.08 mm menor (0.33 menor a 0.16 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{ab}	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. Falta de ocultamiento
- b. La población no está compuesta por pacientes con endometrio fino

Referencias

1. Davar R, Dashti S, Omidi M. Endometrial preparation using gonadotropin-releasing hormone agonist prior to frozen-thawed embryo transfer in women with repeated implantation failure: An RCT. *Int J Reprod Biomed.* 2020 31;18(5):319-326
2. El-Toukhy T, Taylor A, Khalaf Y, Al-Darazi K, Rowell P, Seed P, Braude P. Pituitary suppression in ultrasound-monitored frozen embryo replacement cycles. A randomised study. *Hum Reprod.* 2004;19(4):874-9
3. Movahedi S, Aleyasin A, Agahosseini M, Safdarian L, Abroshan S, Khodaverdi S, Fallahi P. Endometrial Preparation for Women Undergoing Embryo Transfer Frozen-Thawed Embryo Transfer With and Without Pretreatment With Gonadotropin Releasing Hormone Agonists. *J Family Reprod Health.* 2018;12(4):191-196.
4. Dal Prato L, Borini A, Cattoli M, Bonu MA, Sciajno R, Flamigni C. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril.* 2002;77(5):956-60.

B. TRATAMIENTOS DESTINADOS A “INCREMENTAR” LA VASCULARIZACIÓN ENDOMETRIAL

Pregunta PICO 4.2.1. ¿El tocoferol asociado a pentoxifilina puede incrementar el espesor endometrial en las pacientes con endometrio fino?

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	TOCOPHEROL + PENTOXIFILLINE	NADA	RELATIVO (95% CI)	ABSOLUTO (95% CI)		
Nuevo desenlace												
4	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio	serio		187/-	187/-	no estimable		- ^a	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Se incluyen pacietnes con tratamientos previos

Referencias

1. Acharya S, Yasmin E, Balen AH. The use of a combination of pentoxifylline and tocopherol in women with a thin endometrium undergoing assisted conception therapies—a report of 20 cases. *Hum Fertil (Camb)*. 2009;12(4):198-203.
2. Krief F, Simon C, Goldstein R, Ellenberg LP, Ledee N. Efficacy of tocopherol and pentoxifylline combined therapy for women undergoing assisted reproductive treatment with poor endometrial development: a retrospective cohort study on 143 patients. *Hum Fertil (Camb)*. 2021;24(5):367-375.
3. Letur-Könirsch H, Guis F, Delanian S. Uterine restoration by radiation sequelae regression with combined pentoxifylline-tocopherol: a phase II study. *Fertil Steril*. 2002;77(6):1219-26.
4. Lédée-Bataille N, Olivennes F, Lefaix JL, Chaouat G, Frydman R, Delanian S. Combined treatment by pentoxifylline and tocopherol for recipient women with a thin endometrium enrolled in an oocyte donation programme. *Hum Reprod*. 2002;17(5):1249-53.

Pregunta 4.2.2. ¿El tratamiento con sildenafil puede incrementar el grosor endometrial en las pacientes con endometrio fino?

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	SILDENAFILO	NO TRATAMIENTO	RELATIVO (95% CI)	ABSOLUTO (95% CI)		
Espesor endometrial (evaluado con : diferencia de medias)												
g ⁱ	ensayos aleatorios	muy serio ^{ab}	serio ^c	no es serio	serio ^d	ninguno	693	689	-	MD 1.22 mm más alto. (1.07 más alto. a 1.38 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{ab,c,d}	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. Falta de cegamiento
- b. No especifican la ocultación de la asignación
- c. Heterogeneidad alta I² 74%
- d. Estudios primarios de pequeño tamaño

Referencias

1. Li X, Luan T, Zhao C, Zhang M, Dong L, Su Y, Ling X. Effect of sildenafil citrate on treatment of infertility in women with a thin endometrium: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2020;48(11):300060520969584

C. TRATAMIENTOS DESTINADOS A “PROMOVER” LA PROLIFERACIÓN ENDO-METRIAL

Pregunta 4.3.1. ¿El tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos puede incrementar el grosor endometrial en las pacientes con endometrio fino?

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	EL FACTOR DE CRECIMIENTO DE COLONIAS DE GRANULOCITOS	NO TRATAMIENTO	RELATIVO (95% CI)	ABSOLUTO (95% CI)		
Espesor endometrial (evaluado con : diferencia de medias)												
2 ^l	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado ^c	37	39	-	MD 2.22 mm más alto. (1.58 más alto. a 2.92 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. No se especifica secuencia de aleatorización ni el ocultamiento
- b. Tamaño muestral pequeño
- c. Asimetría del Funnel Plot

Referencias

1. Fu LL, Xu Y, Yan J, Zhang XY, Li DD, Zheng LW. Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor for infertility undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023;21(1):34

Pregunta 4.3.2. ¿El tratamiento con plasma rico en plaquetas puede incrementar el grosor endometrial en las pacientes con endometrio fino?

EVALUACIÓN DE CERTEZA							Nº DE PACIENTES		EFECTO		CERTEZA	IMPORTANCIA
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	EL PLASMA RICO EN PLAQUETAS	NO TRATAMIENTO	RELATIVO (95% CI)	ABSOLUTO (95% CI)		
Espesor endometrial (evaluado con : diferencia de medias)												
4 ^{12,34}	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	142	133	-	MD 0.97 mm más (0.59 más a 1.34 más)	⊕○○○ Muy baja ^{abc}	crítico

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. No todos los estudios son aleatorizados
- b. Existe heterogeneidad elevada I2 87%
- c. Tamaño muestral

Referencias

1. Eftekhari M, Neghab N, Naghshineh E, Khani P. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(6):810-813.
2. Efendieva Z, Vishnyakova P, Apolikhina I, Artemova D, Butov K, Kalinina E, Fedorova T, Tregubova A, Asaturova A, Fatkhudinov T, Sukhikh G. Hysteroscopic injections of autologous endometrial cells and platelet-rich plasma in patients with thin endometrium: a pilot randomized study. *Sci Rep.* 2023;13(1):945
3. Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, Liang X. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):1286-90
4. Nazari L, Salehpour S, Hosseini MS, Hashemi Moghanjoughi P. The effects of autologous platelet-rich plasma in repeated implantation failure: a randomized controlled trial. *Hum Fertil (Camb).* 2020;23(3):209-213.

