



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“CONCENTRACIÓN DE ESTRADIOL EL DÍA DEL DISPARO
ASOCIADO A BAJO PESO AL NACIMIENTO”**

T E S I S

Que para obtener el Título de Especialista en
“BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA”

PRESENTA:

DRA. MARITZA IVETT ROJAS VALENCIA

DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ

Profesora Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

DRA. FELA VANESA MORALES HERNÁNDEZ

Asesora de Tesis

DRA. MYRNA SOURAYE GODINES ENRIQUEZ

Asesora Metodológica



CIUDAD DE MÉXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

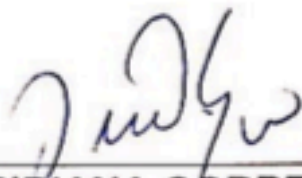
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

**"CONCENTRACIÓN DE ESTRADIOL EL DÍA DEL DISPARO
ASOCIADO A BAJO PESO AL NACIMIENTO"**



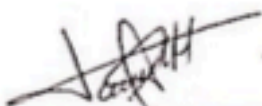
DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



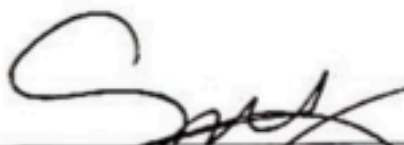
DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ

Profesora Titular del Curso de Especialización en Biología de la
Reproducción Humana
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. FELA VANESA MORALES HERNÁNDEZ

Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. MYRNA SOURAYE GODINES ENRIQUEZ

Asesor Metodológico
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

ÍNDICE

1. Resumen Español	1
2. Resumen Inglés	2
3. Antecedentes	3
4. Material y métodos	5
5. Resultados	6
6. Discusión	10
7. Conclusión	12
8. Referencias	13

RESUMEN

ANTECEDENTES: Las alteraciones en el peso al nacer, particularmente el bajo peso, se han asociado de manera importante con el entorno hormonal suprafisiológico ocasionado por la hiperestimulación ovárica controlada. La hipótesis fisiológica más estudiada menciona que el bajo peso al nacimiento puede ser el resultado de alteraciones en la implantación y la placentación.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y analítico dentro del Instituto Nacional de Perinatología en el departamento de Biología de la Reproducción Humana de 2017 a 2021, con el objetivo de determinar las concentraciones séricas de estradiol el día del disparo, para así poder establecer una posible asociación entre dicho valor con el bajo peso al nacimiento en recién nacidos de término concebidos mediante ciclos de fertilización in vitro en fresco. Las variables se analizaron mediante su división en peso normal o bajo peso al nacimiento, considerándose bajo peso al nacimiento <2500 grs.

RESULTADOS: La concentración media de estradiol del día del disparo fue de 1532.5 ± 752.7 pg/ml en los recién nacidos con peso normal y 1520.6 ± 369.1 pg/ml en los recién nacidos con bajo peso al nacer con una p no significativa de 0.29. La edad gestacional media al momento de la resolución en el grupo de recién nacidos con peso normal fue de 39.8 ± 0.93 semanas y 37.3 ± 0.26 semanas en los de bajo peso (p 0.065), así mismo la media de peso ajustada por edad gestacional fue de 3225.1 ± 402.1 gr y 3225.1 ± 402.1 gr respectivamente (p 0.188)

CONCLUSIÓN: Diversos estudios y revisiones realizadas con anterioridad demuestran que el bajo peso al nacer se asocia con niveles elevados de estradiol el día del disparo, sin embargo, en el estudio realizado no encuentra una asociación significativa entre ambas variables.

PALABRAS CLAVE: Estradiol, bajo peso al nacer, fertilización in vitro, transferencia embrionaria en fresco

ABSTRACT

ANTECEDENTS: Changes in birth weight, particularly low weight, have been significantly associated with a supraphysiological hormonal environment caused by controlled ovarian hyperstimulation. The most studied physiological hypothesis mentions that low birth weight may be the result of alterations in implantation and placentation.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective, observational and analytical study was conducted in the National Institute of Perinatology in the Department of Human Reproduction Biology during the period from 2017 to 2021, with the aim of determining the serum concentrations of estradiol on the day of the trigger with low birth weight in term newborns conceived through fresh in vitro fertilization cycles. The variables were analyzed by dividing them into normal weight or low birth weight, considering low birth weight <2500 grams.

RESULTS: Estradiol concentrations on the day of the shot were 1532.5 ± 752.7 pg/ml in normal weight newborns and 1520.6 ± 369.1 pg/ml in low birth weight newborns with a p 0.29. The mean gestational age at the time of resolution in the group of newborns with normal weight was 39.8 ± 0.93 weeks and 37.3 ± 0.26 weeks in those of low weight (p 0.065), likewise the mean weight was 3225.1 ± 402.1 gr and 3225.1 ± 402.1 gr respectively (p 0.188)

CONCLUSION: Various studies and previous works show that low birth weight is associated with high levels of estradiol on the day of the trigger, however, this study did not find a significant association between both variables.

KEY WORDS: Estradiol, low birth weight, in vitro fertilization, fresh embryo transfer

CONCENTRACIÓN DE ESTRADIOL EL DÍA DEL DISPARO ASOCIADO A BAJO PESO AL NACIMIENTO

ANTECEDENTES

La fertilización in vitro (FIV) y la transferencia de embriones (TE) se han utilizado cada vez más desde que se realizaron por primera vez en 1978, registrándose anualmente casi 8 millones de nacimientos alrededor del mundo por FIV.¹ La gestación múltiple sigue siendo el principal contribuyente a la morbilidad perinatal en las concepciones por FIV,² sin embargo, diferentes estudios han revelado que incluso los embarazos únicos tienen un mayor riesgo de presentar una serie de resultados perinatales adversos, tales como, bajo peso al nacer, fetos pequeños para la edad gestacional, parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino, anomalías placentarias, diabetes gestacional e hipertensión gestacional, en comparación con la concepción espontánea.¹

Se han postulado varios factores de riesgo que podría estar asociados a estas alteraciones,³ sin embargo, aún no está claro si éstos son atribuibles a las características intrínsecas de la

pareja infértil, al entorno hormonal asociado con la hiperestimulación ovárica controlada, al uso de diferentes técnicas de reproducción asistida o una combinación de estos factores.⁴

Las alteraciones en el peso al nacer, particularmente el bajo peso, se han asociado de manera importante con el entorno hormonal suprafisiológico ocasionado por la hiperestimulación ovárica controlada.⁵

La estimulación ovárica controlada (EOC) con gonadotropinas exógenas se utiliza de forma rutinaria para promover el desarrollo folicular, en estas pacientes. Los folículos en desarrollo son mucho más numerosos que en los ciclos menstruales naturales y producen niveles suprafisiológicos de estradiol (E2), progesterona y otras hormonas.⁶ En particular, los niveles de estradiol sérico materno inducidos por la EOC son de 10 a 20 veces más altos de lo normal, y aunque se considera que un nivel más alto de estradiol indica una mejor respuesta a la estimulación

ovárica, la exposición a estradiol suprafisiológico durante el embarazo podría conducir a resultados negativos perinatales y neonatales.¹

Varios factores pueden explicar esta observación, incluida una alteración en la calidad de los ovocitos, la disminución de la receptividad endometrial y la creación de un entorno de implantación deficiente.⁷

La hipótesis fisiológica más estudiada menciona que el bajo peso al nacimiento puede ser el resultado de alteraciones en la implantación y la placentación.⁶ Las concentraciones elevadas de E2 en el momento de la implantación pueden alterar la respuesta endometrial a la invasión del trofoblasto, lo que da lugar a una placentación anormal.⁸ Estos procesos dependen tanto de factores embrionarios que regulan las propiedades adhesivas e invasivas del trofoblasto como de factores uterinos e inmunológicos maternos que desempeñan funciones permisivas y reguladoras que modulan la invasión del trofoblasto.⁶ Se ha demostrado que la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), una glicoproteína macromolecular

producida por la interfaz endometrial-placentaria, es menor en el primer trimestre de los embarazos logrados mediante estimulación ovárica y su disminución puede reflejar un deterioro de la implantación temprana. Además, las concentraciones de PAPP-A se han asociado con un mayor riesgo de recién nacidos con bajo peso al nacimiento y está directamente correlacionado con la biodisponibilidad del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF); el IGF-2 en el endometrio probablemente estimula la implantación y la invasión trofoblástica.⁷

Diferentes estudios han sugerido que el bajo peso al nacer puede predisponer a enfermedades en la edad adulta como Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y enfermedades cardiovasculares, sin embargo estas asociaciones aún no se encuentran bien definidas.⁷

Por lo tanto, debido a lo mencionado anteriormente, los resultados perinatales asociados con FIV se han vuelto cada vez más motivo de estudio dado los efectos que pueden producir a corto y largo plazo.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y analítico dentro del Instituto Nacional de Perinatología en el departamento de Biología de la Reproducción Humana de 2017 a 2021, con el objetivo de determinar las concentraciones séricas de estradiol el día del disparo, para así poder establecer una posible asociación entre dicho valor con el bajo peso al nacimiento en recién nacidos de término concebidos mediante ciclos de fertilización in vitro en fresco. Se tomaron como criterios de inclusión: embarazo único, de término, logrados por fertilización in vitro con ciclos en fresco, que contaran con todos los datos completos en el expediente. Se excluyeron embarazos gemelares, pretérmino, así como los embarazos que se resolvieron fuera del instituto o que tuvieran datos incompletos. Se revisaron las hojas de seguimiento folicular de cada paciente, registrándose edad, IMC, tipo de infertilidad, tipo de protocolo utilizado en la estimulación ovárica, días de estimulación ovárica, tipo y dosis de gonadotropinas utilizadas, concentraciones séricas de estradiol,

FSH, LH y progesterona el día del disparo, grosor endometrial, número de ovocitos >18 mm, ovocitos capturados, día de la transferencia embrionaria y número de embriones transferidos. De igual forma se revisó el expediente electrónico para obtener variables perinatales como edad gestacional al momento de la resolución, vía de resolución, peso y talla al nacimiento, género, complicaciones fetales y complicaciones maternas. Las variables se analizaron mediante su división en peso normal o bajo peso al nacimiento, considerándose bajo peso al nacimiento <2500 gr.

El análisis estadístico fue realizado con el software SPSS (versión 21.0; SPSS Inc. Chicago,IL); las comparaciones fueron analizadas utilizando χ^2 considerándose el valor de $P < 0.05$ estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se incluyeron 106 pacientes, 31 embarazos fueron gemelares y 10 se excluyeron por datos incompletos,

quedando en total 65 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. (Figura 1)

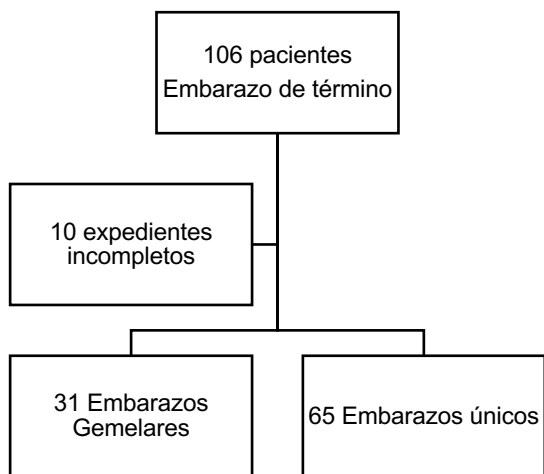


Figura 1

Las características generales de la muestra son las siguientes: edad 33.8 ± 3.4 años, IMC 25.8 ± 3.0 en el grupo de recién nacidos con peso normal y 36.3 ± 1.1 años con IMC de 26.3 ± 2.0 en el grupo de recién nacidos con bajo peso (Tabla 1), el 55.4% de las paciente tenían como diagnóstico infertilidad primaria y 44.6% infertilidad secundaria. Respecto a los ciclos de fertilización in vitro el 86.2% utilizó un protocolo antagonista y el 13.8% utilizó un protocolo agonista. Se utilizó una dosis total de gonadotropinas de 2199.9 ± 932.3 gr en los recién

nacidos con peso normal y de 4025 ± 955.5 gr en los recién nacidos con bajo peso. El tipo de estimulación en el primer grupo fue como sigue: 1396.6 ± 668.8 correspondían a FSH-r y 803.2 ± 96 a HMG. En el segundo grupo: 1575 ± 1376.8 correspondían a FSH-r y 2450 ± 1997.4 HMG. Previo a la captura folicular, se encontró una media de 15.5 ± 7.7 de folículos observados en el ultrasonido en el grupo de peso normal y 12 ± 1.0 folículos en el grupo de bajo peso. En el 93.8% de las pacientes se utilizó HCG para el disparo y en el 6.2% se disparó con aGnRH para desencadenar la ovulación. Las concentraciones de estradiol el día del disparo fueron de 1532.5 ± 752.7 pg/ml en los recién nacidos con peso normal y 1520.6 ± 369.1 pg/ml en los recién nacidos con bajo peso al nacer con una p 0.29 (Tabla 2). El 12.3% de las pacientes presentaron baja respuesta a la estimulación ovárica, 53.9% respuesta subóptima, 27.6% respuesta óptima y 41.6% hiperrespuesta, definiendo el tipo de respuesta como la captura de <4, 4-9, 10-15 y >15 ovocitos, se transfirieron

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS MATERNAS

	RN PESO NORMAL	RN BAJO PESO	P
EDAD	33.8 ± 3.4*	36.3 ± 1.1	0.122
TALLA	1.58 ± 0.06	1.56 ± 0.1	0.008
PESO	64.8 ± 9.1	64.7 ± 15.7	0.135
IMC	25.8 ± 3.0	26.3 ± 2.0	0.296

*Media ± DE P <0.05
RN: recién nacido

en día 3 al 58.4% de las pacientes y en día 5 al 41.6%. (Tabla 3). La edad gestacional media al momento de la resolución en el grupo de recién nacidos con peso normal fue de 39.8 ± 0.93 semanas y 37.3 ± 0.26 semanas en los de bajo peso (p 0.065), así mismo la media de peso fue de 3225.1 ± 402.1 grs y 3225.1 ± 402.1 grs respectivamente (p 0.188). (Tabla 5) La vía de resolución fue cesárea en

67.7% y parto en el 32.3% de los casos, con un mayor numero de nacidos masculinos en 55.4% contra 44.6% de femeninos, encontrándose los 3 casos de bajo peso al nacer dentro de estos últimos. Únicamente 2 de los casos de bajo peso al nacer presentaron baja reserva fetal como complicación fetal (3.1% p 0.012) (Tabla 6)

TABLA 2 CARACTERÍSTICAS DEL CICLO DE FERTILIZACIÓN IN VITRO

	RN PESO NORMAL	RN BAJO PESO	P
DOSIS TOTAL DE GONADOTROPINAS UTILIZADAS	2199.9 ± 932.3*	4025 ± 955.5	0.998
FSH-r	1396.6 ± 668.8	1575 ± 1376.8	0.39
HMG	803.2 ± 96	2450 ± 1997.4	0.53
TOTAL DE FOLÍCULOS EL DÍA DEL DISPARO	15.5 ± 7.7	12 ± 1.0	0.57
ESTRADIOL	1532.5 ± 752.7	1520.6 ± 369.1	0.29
FSH	15.2 ± 11.1	18.03 ± 5.6	0.63
LH	1.15 ± 1.2	0.28 ± 0.2	0.23
PROGESTERONA	0.84 ± 0.5	0.69 ± 0.3	0.51

*Media ± DE P <0.05
RN: recién nacido

**TABLA 3 CARACTERÍSTICAS DE LOS CICLOS DE FERTILIZACIÓN IN VITRO
(n=65)**

	RN PESO NORMAL	RN BAJO PESO	P
TIPO DE PROTOCOLO			
Agonista	9 (13.8%)	0 (0%)	0.477
Antagonista	53 (81.5%)	3 (4.7%)	
TIPO DE GONADOTROPINAS UTILIZADAS			
FSH-r	20 (30.8%)	0 (0%)	0.16
HMG	4 (6.1%)	1 (1.5%)	
Ambas	38 (58.5%)	2 (3.1%)	
FÁRMACO USADO EL DÍA DEL DISPARO			
HCG	58 (89.2%)	3 (4.6%)	0.650
aGnRH	4 (6.2%)	0 (0%)	
TIPO DE RESPUESTA DE ACUERDO A OVOCITOS CAPTURADOS			
Baja respuesta			0.514
Subóptima	7 (10.8%)	1 (1.5%)	
Óptima	33 (50.8%)	2 (3.1%)	
Hiperrespuesta	18 (27.6%)	0 (0%)	
	4 (6.2%)	0 (0%)	
DÍA DE TRANSFERENCIA			
Día 3	35 (53.8%)	3 (4.6%)	0.327
Día 5	27 (41.6%)	0 (0%)	
NÚMERO DE EMBRIONES TRANSFERIDOS			
Un embrión	2 (3.1%)	0 (0%)	0.752
Dos embriones	60 (92.3%)	3 (4.6%)	

$P < 0.05$

**TABLA 4 CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES CON EMBARAZO DE TÉRMINO
(n=65)**

	RN PESO NORMAL	RN BAJO PESO	P
EDAD			
<35 años	33 (50.8%)	0 (0%)	0.72
>35 años	29 (44.6%)	3 (4.6%)	
IMC			
Bajo peso	0 (0%)	0 (0%)	0.69
Peso normal	26 (40%)	1 (1.5%)	
Sobrepeso	28 (43.1%)	2 (3.1%)	
Obesidad	8 (12.3%)	0 (0%)	
TIPO DE INFERTILIDAD			
Primaria	34 (52.3%)	2 (3.1%)	0.68
Secundaria	28 (43.1%)	1 (1.5%)	
GESTACIONES			
Ninguna	35 (53.8%)	2 (3.1%)	0.93
Aborto	11 (16.9%)	0 (0%)	
Ectópico	8 (12.3%)	1 (1.5%)	
Parto	4 (7.8%)	0 (0%)	
Cesárea	3 (4.6%)	0 (0%)	

P < 0.05

RN: recién nacido

TABLA 5 VARIABLES DEMOGRÁFICAS PERINATALES

	RN PESO NORMAL	RN BAJO PESO	P
EDAD GESTACIONAL	39.8 ± 0.93	37.3 ± 0.26	0.065
PESO	3225.1 ± 402.1	2313 ± 204.1	0.188
TALLA	50.1 ± 2.0	47.3 ± 1.1	0.324

Media ± DE P < 0.05

RN: recién nacido

TABLA 6 CARACTERÍSTICAS PERINATALES

(n=65)

	RN PESO NORMAL	RN BAJO PESO	P
VÍA DE RESOLUCIÓN			
Cesárea	41 (63.1%)	3 (4.6%)	0.22
Parto	21 (32.3%)	0 (0%)	
GÉNERO			
Masculino	34 (52.3%)	2 (3.1%)	0.68
Femenino	28 (43.1%)	1 (1.5%)	
COMPLICACIONES FETALES			
No	54 (87.1%)	1 (1.5%)	0.01
SI	8 (12.9%)	2 (3.1%)	
COMPLICACIONES MATERNAS			
No	59 (90.8%)	2 (3.1%)	0.45
Si	3 (4.6%)	1 (1.5%)	

P <0.05

DISCUSIÓN

Existen reportes de muchos estudios en los cuales se sugiere que el medio hiperestrogénico durante los ciclos de fertilización in vitro en fresco puede contribuir a la patogénesis del bajo peso al nacimiento, sin embargo, dichos estudios presentan diversos factores de confusión.⁹ En el presente estudio retrospectivo se analizaron 65 pacientes con recién nacidos vivos únicos, los cuales fueron concebidos mediante ciclos de fertilización in vitro

en fresco, encontrándose que las concentraciones de estradiol el día del disparo no tienen relación con el bajo peso al nacimiento que presentaron algunos recién nacidos (*p*=0.29), lo cual es equiparable a algunos datos retrospectivos, en donde se ha demostrado que los niveles de estradiol >3450 pg/ml aumentan las probabilidades de bajo peso al nacer (Imudia et al., 2012), mientras que las concentraciones más bajas de

estradiol de 2042.4 pg/ml no parecen tener el mismo impacto (Pereira et al., 2016) ⁹; estos datos coinciden con los resultados obtenidos en nuestro estudio, en donde la media de niveles de estradiol fue de 1520.6 ± 369.1 pg/ml en el grupo de bajo peso al nacer, haciendo sugestivo que por debajo de los niveles encontrados por Pereira et al., no se encuentran casos de bajo peso al nacimiento.

Así mismo en el estudio realizado por Xiao-Ling Hu et al., se evaluaron los niveles de estradiol en el suero materno el día del disparo, postulando un impacto dependiente de la dosis de las gonadotropinas sobre el peso al nacer y el percentil del peso al nacer,¹⁰ siendo esto también un resultado encontrado en nuestro estudio, en donde se utilizó una dosis total de gonadotropinas más alta en el grupo de recién nacidos con bajo peso vs el grupo de peso normal, sin embargo sin significancia estadística (4025 ± 955.5 vs 2199 ± 932.3 unidades $p= 0.998$)

A pesar de que las investigaciones recientes han mencionado que los ciclos de transferencia de embriones en fresco se han asociado con un mayor riesgo de resultados

perinatales adversos, tales como bajo peso al nacer, comparado con los ciclos de transferencia de embriones congelados ⁶; en nuestro estudio no se encontró una mayor incidencia de bajo peso al nacer, a pesar de tratarse de ciclos en fresco, lo cual concuerda con lo reportado por Pereira et al.³ quienes en un estudio de seguimiento compararon los resultados perinatales de 918 ciclos de fertilización en fresco y 1273 fertilización in vitro con embriones congelados, sin encontrarse diferencias significativas en cuanto al peso al nacimiento. De igual forma Isaksson y col. ¹¹ informaron que la incidencia de bajo peso al nacer en nacimientos únicos de fertilización in vitro eran comparables a la de las concepciones no asistidas. ¹¹

Se realizó un estudio retrospectivo en 2014 por Pereira et al. ⁹, en donde se encontró que las concentraciones séricas de estradiol fueron un predictor independiente para bajo peso al nacimiento en recién nacidos de término (OR 10.8, IC 9.2-12.5) , contrario a lo reportado en nuestro estudio, en donde el estradiol no presentó una significancia estadística

para esta relación. Así mismo Kohil Schwartz et al. mencionan en un estudio de cohorte que niveles de estradiol por arriba de 2724.04 pg/ml el día del disparo tienen una disminución en los percentiles de peso al nacimiento.³ Kalra y colaboradores analizaron 38 626 nacimientos de ciclos en fresco y 18 166 nacimientos de ciclos congelados, demostrando resultados consistentes respecto a mayor probabilidad de bajo peso al nacer en recién nacidos de ciclos en fresco contra congelados (OR 1.25 IC 1.06-1.46).² Finalmente Xin Li et al. establecen un rango óptimo de concentraciones de estradiol durante los ciclos de fertilización in vitro en fresco que va de 1000 a 3148 pg/ml, argumentando que los niveles séricos de estradiol tienen un efecto dependiente de la concentración sobre los resultados clínicos.⁸

La principal debilidad de este estudio radica en el tamaño de la muestra así como de su carácter retrospectivo. Por lo que sería ideal la ampliación del tamaño de la muestra para un mejor análisis estadístico con resultados significativos.

CONCLUSIÓN

Diversos estudios y revisiones realizadas con anterioridad demuestran que el bajo peso al nacer se asocia con concentraciones elevadas de estradiol el día del disparo, sin embargo en el estudio realizado no se encuentra una asociación significativa entre ambas variables. A pesar que otras investigaciones si han observado dicha relación, en nuestro caso pudiera atribuirse al estrecho seguimiento otorgado a las pacientes tanto durante el ciclo de fertilización in vitro como durante el control prenatal, lo que favorece la presencia de recién nacidos de término con peso normal.

REFERENCIAS

1. Duan C-C., Li C., He Y-C. et al., Oocyte exposure to supraphysiological estradiol during ovarian stimulation increased the risk of adverse perinatal outcomes after frozen-thawed embryo transfer: a retrospective cohort study. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2019; 11(4):392-402
2. Kalra S.K., Ratcliffe S.J., Coutifaris C. et al., Ovarian Stimulation and Low Birth Weight in Newborns Conceived Through In Vitro Fertilization. *American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2011; 118(4):863-871
3. Kohl A.S., Mitter V.R., Amylidi-Mohr S. et al., The greater incidence of small-for-gestational-age newborns after gonadotropin-stimulated in vitro fertilization with a supraphysiological estradiol level on ovulation trigger day. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(12):1575-1584
4. Imudia A.N., Awonuga A.O., Doyle J.O. et al., Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2012; 97(6):1374-1379
5. Sullivan-Pyke C.S., Senapati S., Mainigi M.A. et al., In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Seminars in Perinatology*. 2017; 41(6): 345–353
6. Suying Liu, Kuang Y., Wu Y. et al., High oestradiol concentration after ovarian stimulation is associated with lower maternal serum beta-HCG concentration and neonatal birth weight. *Reproductive Biomedicine online*. 2017; 35(2):189-196
7. Kondapalli L.A., Perales-Puchalt A., Low birth weight: is it related to assisted reproductive technology or underlying infertility?. *Fertility and Sterility*. 2013; 99(2): 303-310
8. Xin Li, Zeng C., Wang S. et al., Association between serum estradiol level on the human chorionic gonadotrophin administration day and clinical outcome. *Chinese Medical Journal*. 2019; 132(10):1194-1201
9. Pereira N., Elias R.T., Christos P.J. et al., Supraphysiologic estradiol is an independent predictor of low birth

weight in full-term singletons born after fresh embryo transfer. *Human Reproduction*. 2017; 32(7): 1410-1417

10. Hu X.L., Feng C., Lin X.H., et al. High maternal serum estradiol environment in the first trimester is associated with the increased risk of

small-for-gestational-age birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:2217-2224

11. Isaksson R, Gessler M, Titanean A. Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case-control study. *Human Reproduction*.2002; 17:1755