

La determinación de β -HCG el día 12 de la transferencia embrionaria como predictor del resultado gestacional en técnicas de Reproducción Asistida

β -HCG levels on day 12 after embryo transfer as a predictor of ongoing pregnancy in IVF cycles

Alexandra Bonmatí Santané, Eva López Navarro, Elena Álvarez Castaño
Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta; Servicio de Ginecología y Obstetricia

RESUMEN

Objetivos: Encontrar un valor de β -HCG que prevea el resultado evolutivo de la gestación en una única determinación hormonal en nuestra población. Como objetivos secundarios nos planteamos valorar si ese valor tiene que ser ajustado en función del IMC y de la edad de la paciente. **Ámbito:** Pacientes sometidas a un ciclo FIV en nuestro centro Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, entre julio de 2010 y diciembre de 2013. **Diseño:** Estudio retrospectivo descriptivo. **Material y métodos:** Se incluyen 50 ciclos con β -HCG positiva a los 12 días de la transferencia embrionaria de un total de 139 pacientes sometidas a un ciclo FIV en nuestro centro entre julio de 2010 y diciembre de 2013. **Resultados:** Las diferencias en el nivel de β -HCG el día 12 son estadísticamente significativas entre los diferentes grupos en función del resultado gestacional ($p < 0,05$).

Si comparamos solamente las gestaciones viables con las gestaciones no viables las diferencias son todavía más significativas. Con una β -HCG media de 300,53 para las gestaciones viables y una β -HCG media de 88,66 para las no viables ($p < 0,001$).

La curva ROC sugiere que un valor de β -HCG de 77 mUI/ml sería un buen nivel para prever una gestación viable, con una sensibilidad del 90,63% y una especificidad del 80%.

Aceptado: 17/11/2015

Correspondencia: Alexandra Bonmatí Santané

alexabms@hotmail.com

Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta; Servicio de Ginecología y Obstetricia. Av. França s/n 17007 Girona

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: editorialmedica@editorialmedica.com

No existen diferencias estadísticamente significativas del valor de β -HCG en función del IMC ni de la edad. **Conclusiones:** Con un valor de β -HCG igual o superior a 77mUI/ml podemos orientar mejor a la paciente, y prever una gestación exitosa, ayudando a planificar el manejo médico así como disminuir la ansiedad materna.

Este valor, además, y según nuestro estudio, no necesita ser ajustado por edad o IMC de la paciente.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2015; 32; 45-49 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Palabras clave: Valor β -HCG, FIV, resultado gestacional

SUMMARY

Objectives: The aim of our study is to find a value of β -HCG to predict the outcome of pregnancies in a single hormone determination in our population. As secondary objectives, we will assess whether this value has to be adjusted for BMI and age of the patient. **Setting:** Patients subjected to an IVF cycle at our center Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, between July 2010 and December 2013. **Design:** Retrospective and descriptive study. **Material and methods:** A total of 50 cycles with a positive β -HCG the day 12 after the embryo transfer were analyzed with respect to pregnancy outcome from a total of 139 patients subjected to an IVF cycle at our center between July 2010 and December 2013. **Results:** The differences in the level of β -HCG at day 12 are statistically significant between different groups based on gestational outcome ($p < 0.05$).

Comparing only viable pregnancies with nonviable pregnancies the differences are even more significant. With a β -HCG 300,53 average for viable pregnancies and average β -HCG for nonviable 88,66 ($p < 0.001$).

The ROC curve suggests that a value of β -HCG 77 mIU / ml would be a good level to predict a viable pregnancy with a sensitivity of 90.63 % and a specificity of 80 %.

There are not statistically significant differences in the value of β -HCG in terms of BMI or age. **Conclusions:** With a value of β -HCG of 77mUI/ml or more, we can better guide the patient and provide for a successful pregnancy, helping to plan medical management and reduce maternal anxiety.

This value, in addition and according to our study, does not need to be adjusted for age or BMI of the patient.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2015; 32; 45-49 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Key words: β -HCG value, IVF, pregnancy outcomes

INTRODUCCIÓN

La hormona gonadotropina coriónica humana (HGC), sintetizada por el trofoblasto e imprescindible para el mantenimiento del cuerpo lúteo y por tanto del embarazo en sus etapas más iniciales, es detectable en sangre a partir del octavo día de la fertilización, y por ende, antes de la amenorrea. De este modo, la determinación de HCG en sangre es la forma más precoz de diagnóstico de gestación. No obstante, existe una gran variabilidad en los valores hormonales entre pacientes.

Podemos determinar la viabilidad de la gestación en estas primeras fases objetivando como se dobla el valor de la hormona cada 48 horas (1,2).

Para valorar la presencia de gestación en un ciclo de fecunda-

ción in vitro (FIV), se determinan los niveles plasmáticos de la subunidad beta de la Hormona Gonadotropina Coriónica (β -HCG) 12 días después de la transferencia embrionaria (3).

En los tratamientos de reproducción asistida se sabe que la incidencia de abortos y de gestaciones ectópicas, así como de gestaciones gemelares, es más alta que en el caso de gestaciones espontáneas, y eso hace aún más importante la posibilidad de un diagnóstico y pronóstico precoces de gestación (4).

El objetivo de nuestro estudio es encontrar un valor de β -HCG que prevea el resultado evolutivo de la gestación en una única determinación hormonal en nuestra población. Como objetivos secundarios nos planteamos valorar si ese valor tiene que ser ajustado en función del IMC y de la edad de la paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se trata de un estudio retrospectivo descriptivo, que incluye 139 pacientes sometidas a un ciclo FIV en nuestro centro (Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta), entre julio de 2010 y diciembre de 2013. Un total de 176 ciclos.

Se analizan los valores de β -HCG a los 12 días de la transferencia embrionaria de todas las pacientes, con un total de 50 ciclos con una β -HCG positiva (>5 mUI/ml).

Las determinaciones analíticas de β -HCG (mUI/mL) se realizaron mediante técnicas de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en el laboratorio clínico del Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta.

Todas las pacientes tenían en el momento del estudio una edad inferior a 40 años, una FSH inferior a 15 y un IMC inferior a 35, ya que todos ellos son factores excluyentes para la realización de una FIV en nuestro centro.

En este estudio no se tiene en cuenta la causa de esterilidad. Tampoco se tiene en cuenta si son ciclos en fresco o con embriones congelados, apoyándonos en la literatura que expresa la no diferencia de los embriones vitrificados en transferencias diferidas versus las transferencias en fresco (5, 6).

Análisis estadístico

Los valores de β -HCG no siguen una distribución normal. Se practicaron los estudios no paramétricos Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney para valorar la viabilidad de las gestaciones.

La curva ROC fue utilizada para encontrar un punto de corte para el diagnóstico de viabilidad.

Pronóstico fetal

La viabilidad de la gestación se definió como nacimiento de feto vivo pasadas las 24 semanas de gestación, única o múltiple. Las gestaciones no viables se clasificaron en gestaciones bioquímicas (β -HCG positiva sin visualizar gestación en ecografía transvaginal), abortos precoces o tardíos y gestaciones ectópicas (β -HCG positiva con gestación extrauterina valorada por ecografía o laparoscopia).

RESULTADOS

Del análisis de los 176 ciclos, tenemos 50 β -HCG positivas y disponemos del valor, diagnóstico y progreso de la gestación de 47 de ellas. La β -HCG media fue de 232,91 mUI/ml \pm 216,96 (12 a 1023).

Las gestaciones únicas presentaron una β -HCG media de 255,52 mUI/ml \pm 188,56; las gestaciones gemelares obtuvieron un valor casi doble, de 415 mUI/ml \pm 249,01. Si

valoramos las gestaciones no viables, las que acabaron en aborto tuvieron un valor de β -HCG de 122,50 mUI/ml (35 a 564), las gestaciones ectópicas de 29 mUI/ml \pm 21,21 y las gestaciones bioquímicas de 15,67 mUI/ml \pm 3,51. (Tabla 1; Figura 1).

Las diferencias en el nivel de β -HCG el día 12, son estadísticamente significativas entre los diferentes grupos ($p < 0,05$).

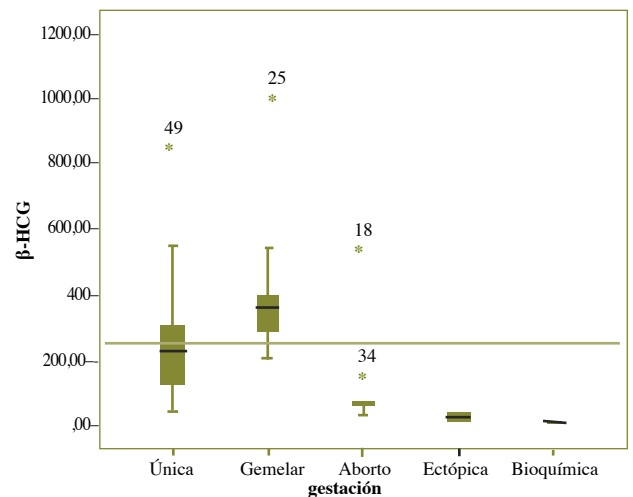
Si comparamos las gestaciones viables con las gestaciones no viables, las diferencias son todavía más significativas. Con una β -HCG media de 300,53 para las gestaciones viables y una β -HCG media de 88,66 para las no viables ($p < 0,001$).

TABLA 1

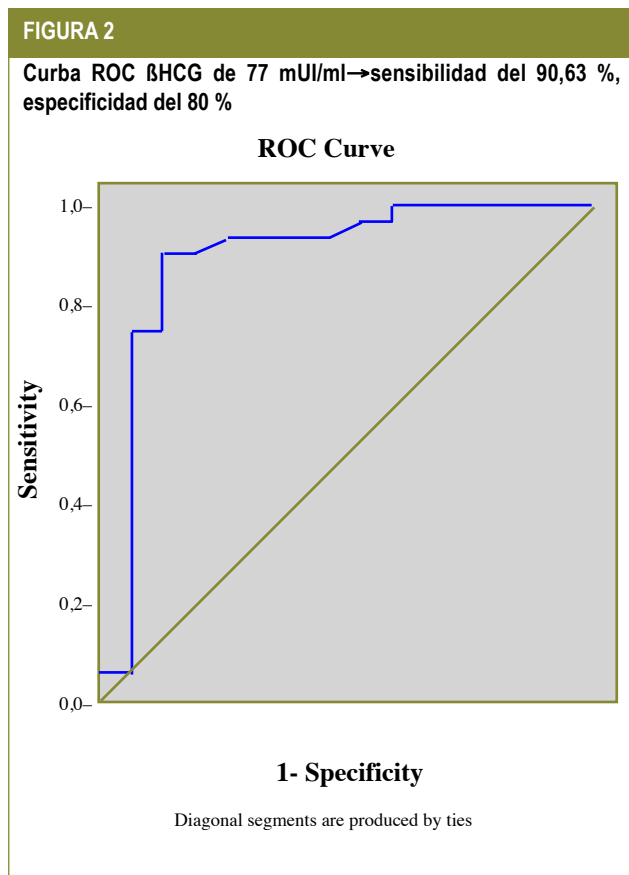
Muestra de nuestro centro						
Gestación	Num.	%	Media	Dsv. Std.	Min-max	Valor p
VIABLE	35	70%	300,53	215,82	45-1023	$p < 0,001$
NO VIABLE	15	30%	127,05	107,05	12-564*	
Única	25	50%	255,52	188,56	45-881	$p < 0,05$
Gemelar	10	20%	415,56	249,01	205-1023	
Aborto	10	20%	122,5	159,14	35-564*	
Ectópico	2	4%	29	21,21	14-44	
Bioquímica	3	6%	15,67	3,51	12-19	

FIGURA 1

Representación del valor de β -HCG para los distintos subgrupos β -HCG media de 232,91 mUI/ml



Para determinar un punto de corte óptimo utilizamos la curva ROC. El área bajo la curva sugiere un valor de β -HCG de 77 mUI/ml como un buen nivel para prever una gestación viable, con una sensibilidad del 90,63% y una especificidad del 80%. (Figura 2)



Posteriormente, analizamos el valor de β -HCG ajustado por IMC. Nuestras pacientes, presentan un IMC medio de 23,22 (16,3 – 32,41). Ajustado por diferentes grupos, no existen diferencias estadísticamente significativas del valor de β -HCG en función del IMC ($p=0,425$). (Tabla 2)

Igualmente, analizamos el valor de β -HCG en función de la edad de nuestras pacientes, con una media de 33 años (21 a 39 años). Ajustado por grupos de edad, concluimos que tampoco existen diferencias estadísticamente significativas del valor de β -HCG en función de la edad ($p=0,128$). (Tabla 2)

En ambos casos, con un valor β -HCG de 77 mUI/ml, se mantienen la sensibilidad y especificidad del estudio. (Tabla 2)

DISCUSIÓN

Otros estudios han sido realizados para buscar un valor hormonal único para el diagnóstico y pronóstico de gestación (7). Nuestro resultado de β -HCG de 77 mUI/l a los 12 días de la transferencia embrionaria, se asimila al valor obtenido en el estudio de Poikkeus (Poikkeus et al., 2002) (8); que con una muestra de 650 y un valor de β -HCG de 76 mUI/ml consigue una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 82 %. En 2011, Lawler et al. (3), con una muestra de 167 ciclos, propusieron una β -HCG de 80 mUI/l con una sensibilidad de 94 % y una especificidad del 53,4 %.

En la tabla se ven reflejados diferentes valores de β -HCG propuestos por diferentes autores. (Tabla 3)

Si cogemos como punto de corte una β -HCG inferior a 50 mUI/l, como en el estudio de Qasim (5) (Qasim et al., 1999), aumentamos nuestra sensibilidad (96 %), disminuyendo la especificidad (50 %), diagnosticando así muchas gestaciones no viables como viables. (tabla 4)

TABLA 2

Análisis de β -HCG por grupos de edad e IMC. (N=47 3 valores missing)

Edad	n	viables	no viables	β -HCG media	Sensibilidad	Especificidad	Valor p
<25	3	3	0	621	100%	100%	p=0,128
$\geq 25-30$	11	7	4	259,45	85,71%	75%	
$\geq 30-35$	22	15	7	180,95	93,33%	71,43%	
≥ 35	11	7	4	204,45	85,71%	100%	
IMC	n	viables	no viables	β -HCG media	Sensibilidad	Especificidad	Valor p
<20	5	3	2	246,4	100%	100%	p=0,425
$\geq 20-25$	22	15	7	242,27	86,67%	71,43%	
$\geq 25-30$	12	8	4	165,33	88,89%	75%	
≥ 30	1	1	0	551	100%	100%	

TABLA 3				
Comparación con otros estudios				
	N	Valor β -HCG	Sensibilidad	Especificidad
Lawler et al. 3	167	80	94%	53,4%
Poikkeus et al.8	650	76	80%	82%
Carmona et al.9	80	76	70%	80%
Bjercke et al.10	417	55	90%	74%
Sugana et al.11	429	50	85%	79%
Qasim et al.12	153	42	79,3%	83,8%

TABLA 4				
Sensibilidad/especificidad según el punto de corte de β -HCG				
	N	Valor β -HCG	Sensibilidad	Especificidad
Hospital Trueta	50	77	90,63%	80%
Hospital Trueta	50	50	96%	50%

Unos de los estudios con mayor muestra es el de Zhang et al. en 2014, que con una muestra de 6560 pacientes, en la que propone una β -HCG inferior a 100mUI/ml como referencia de mal pronóstico de gestación a los 17 días de la transferencia embrionaria (12).

Entre las limitaciones de nuestro estudio están la pequeña muestra y que se trata de un estudio retrospectivo.

En conclusión, los valores de β -HCG el día 12 posterior a la transferencia no solo nos dan el diagnóstico de gestación, si no que nos sirven como pronóstico del resultado final de la misma. Con un valor de β -HCG igual o superior a 77mUI/ml podemos orientar mejor a la paciente, y prever una gestación exitosa, ayudando a planificar el manejo médico así como disminuir la ansiedad materna. Este valor, además, y según nuestro estudio, no necesita ser ajustado por edad o IMC de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cacciatore B, Ylöstalo P, Stenman UH, Widholm O. Suspected ectopic pregnancy: ultrasound findings and hCG levels assessed by an immunofluorometric assay. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988 May;95(5):497-502.
2. Check JH, Weiss RM, Lurie D. Analysis of serum human chorionic gonadotrophin levels in normal singleton, multiple and abnormal pregnancies. *Hum Reprod.* 1992;7(8):1176-1180.
3. Lawler CC, Budrys NM, Rodgers AK, Holden A, Brzyski RG, Schenken RS. Serum beta human chorionic gonadotropin levels can inform outcome counseling after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2011 Aug;96(2):505-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.071. Epub 2011 Jun 29.
4. Seppala M. The world collaborative report on in vitro fertilization and embryo replacement: current state of the art in January 1984. *Ann N Y Acad Sci.* 1985;442:558-63.
5. Zhu D1, Zhang J, Cao S, Zhang J, Heng BC, Huang M, Ling X, Duan T, Tong GQ. Vitrified-warmed blastocyst transfer cycles yield higher pregnancy and implantation rates compared with fresh blastocyst transfer cycles--time for a new embryo transfer strategy? *Fertil Steril.* 2011 Apr;95(5):1691-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.022.
6. Maheshwari A1, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012 Aug;98(2):368-77.e1-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.019. Epub 2012 Jun 13.
7. Wu G, Yang J, Xu W, Yin T, Zou Y, Wang Y. Serum beta human chorionic gonadotropin levels on day 12 after in vitro fertilization in predicting final type of clinical pregnancy. *J Reprod Med.* 2014 Mar-Apr;59(3-4):161-6.
8. Poikkeus P, Hiilesmaa V, Tiitinen A. Serum HCG 12 days after embryo transfer in predicting pregnancy outcome. *Hum Reprod.* 2002;17:1901-1905.
9. Carmona F, Balasch J, Creus M, Fabregues F, Casamitjana R, Cívico S, Vidal E, Calafell JM, Moreno V, Vanrell JA. Early hormonal markers of pregnancy outcome after in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.* 2003;20:521-526. doi: 10.1023/B:JARG.0000013654.85531.ac.
10. Bjercke S, Tanbo T, Dale PO, Morkrid L, Abyholm T. Human chorionic gonadotrophin concentrations in early pregnancy after in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1999;14:1642-1646.
11. Sugantha, S., Webster, S., Sundar, E. and Lenton, E. Predictive value of plasma human chorionic gonadotrophin following assisted conception treatment. *Hum. Reprod.*, 15, 469-473.
12. Qasim, S., Callan, C. and Choe, J. The predictive value of an initial serum beta human chorionic gonadotropin level for pregnancy outcome following in vitro fertilization. *J. Assist. Reprod. Gen.*, 13, 705-708.
13. Zhang Q, Yan J, Tang R, Gao X, Zhang B, Chen ZJ. Serum human chorionic gonadotropin level measured 17 days after oocyte retrieval can predict final clinical pregnancy outcomes in IVF/ICSI treatment cycles. *J Reprod Med.* 2014 May-Jun;59(5-6):285-92.