



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**“EVALUACIÓN DEL VALOR PREDICTIVO POSITIVO PARA EMBARAZO
VIABLE UTILIZANDO DIVERSOS PUNTOS DE CORTE DE LA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA FRACCIÓN BETA EN PACIENTES
SOMETIDAS A FERTILIZACIÓN IN VITRO”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA

DR. ADRIAN FLORES ROMERO

DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ

**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

DRA. FELA VANESA MORALES HERNÁNDEZ

ASESORA DE TESIS

DRA. MYRNA SOURAYE GODINES ENRIQUEZ

ASESORA METODOLÓGICA

CIUDAD DE MÉXICO 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

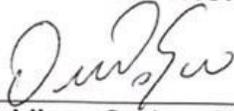
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

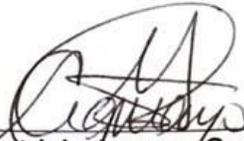
AUTORIZACIÓN DE TESIS

“EVALUACIÓN DEL VALOR PREDICTIVO POSITIVO PARA EMBARAZO VIABLE UTILIZANDO DIVERSOS PUNTOS DE CORTE DE LA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA FRACCIÓN BETA EN PACIENTES SOMETIDAS A FERTILIZACIÓN IN VITRO”



Dra. Viridiana Gorbea Chávez

Directora en 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

Asesora de Tesis

Médico Adscrito al Departamento de Biología de la Reproducción Humana
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dra. Myrna Souraye Godines Enriquez

Asesora Metodológica
Subdirectora Académica

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

ÍNDICE

<i>Resumen</i>	1
<i>Abstract</i>	2
<i>Antecedentes</i>	3
<i>Justificación</i>	4
<i>Material y Métodos</i>	4
<i>Resultados</i>	7
<i>Discusión</i>	11
<i>Conclusiones</i>	12
<i>Bibliografía</i>	13

“EVALUACIÓN DEL VALOR PREDICTIVO POSITIVO PARA EMBARAZO VIABLE UTILIZANDO DIVERSOS PUNTOS DE CORTE DE LA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA FRACCIÓN BETA EN PACIENTES SOMETIDAS A FERTILIZACIÓN IN VITRO”

RESUMEN

Objetivo

El objetivo del presente estudio fue evaluar los niveles séricos de hCG- β después de la transferencia de embriones en etapa de clivaje y en etapa de blastocisto y determinar el valor predictivo de los niveles de hCG- β en suero y pronóstico de embarazo viable.

Material y Métodos

Estudio transversal, retrospectivo, en el que se compararon distintos puntos de corte de hCG- β (≥ 113 mUI/mL (no importando el día del desarrollo del embrión)) y ≥ 78 mUI/mL (para embriones de día 3 de desarrollo) y 160 mUI/mL (para embriones en día 5 de desarrollo) todos medidos en día 14 post transfer) como predictor de embarazo en una muestra de pacientes del departamento de reproducción asistida sometidas a fertilización in vitro.

Resultados

El valor predictivo positivo para embarazo de término de la hCG- β en el día 14 post transfer utilizando ≥ 113 mUI/mL fue de 75.5% para día 3 y 5 de desarrollo embrionario. El VPP para embarazo de término para día 3 únicamente fue de 76%. El VPP para día 5 fue de 75%.

El valor VPP positivo para embarazo de término de la hCG- β en el día 14 post transfer utilizando ≥ 78 mUI/mL fue de 75% para día 3. El VPP con punto de corte de ≥ 160 mUI/mL para día 5 fue 78%.

Conclusiones:

Nuestros resultados muestran VPP menores de 80% para tanto los días 3 y 5 de desarrollo embrionario en el día 14 post transfer con cualquiera de los puntos de corte.

Palabras clave: hCG- β , predicción, transferencia de embriones, clivaje, blastocisto, embarazo viable.

"EVALUATION OF POSITIVE PREDICTIVE VALUE FOR VIABLE PREGNANCY USING DIFFERENT CUTTING POINTS OF HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN FRACTION BETA IN PATIENTS SUBMITTED TO IN VITRO FERTILIZATION"

SUMMARY

Objective

The objective of the present study was to evaluate the serum levels of hCG- β after the transfer of embryos in the cleavage stage and in the blastocyst stage and to determine the predictive value of hCG- β levels in serum and the prognosis of viable pregnancy.

Material and methods

Cross-sectional, retrospective study in which different cut-off points of hCG- β (≥ 113 mIU / mL (regardless of the day of embryo development)) and ≥ 78 mIU / mL were compared (for embryos on day 3 of development) and 160 mIU / mL (for embryos on day 5 of development) all measured on day 14 post transfer) as a predictor of pregnancy in a sample of patients from the assisted reproduction department undergoing in vitro fertilization.

Results

The positive predictive value for term pregnancy of hCG- β on day 14 post-transfer using ≥ 113 mIU / mL was 75.5% by day 3 and 5 of embryonic development. The PPV for term pregnancy for day 3 was only 76%. The PPV for day 5 was 75%.

The positive PPV value for term pregnancy of hCG- β on day 14 post-transfer using ≥ 78 mIU / mL was 75% by day 3. The PPV with cut-off point of ≥ 160 mIU / mL by day 5 was 78 %.

Conclusions:

Our results show PPV less than 80% for both days 3 and 5 of embryonic development on day 14 post transfer with any of the cut-off points.

Keywords: hCG, embryo transfer, cleavage, blastocyst, pregnancy

ANTECEDENTES:

Algunas hormonas, como la progesterona, el estradiol y otros factores, se utilizan para predecir los resultados del embarazo (1, 2). Uno de los primeros marcadores de implantación y el más utilizado es la concentración de gonadotropina coriónica humana fracción beta (hCG- β) en el suero materno (3).

La hCG es un dímero que consiste en subunidades alfa y beta secretadas por el sincitiotrofoblasto en etapas tan tempranas como 6 - 8 días después de la fertilización. Las concentraciones de hCG- β aumentan rápidamente duplicando su valor entre 1.3 y 2.3 días (4). Un estudio demostró que el incremento es bifásico: una primera fase rápida atribuida al proceso de implantación después del pico de LH, y una fase lenta en la que la hCG- β trofoblástica y la circulante muestran equilibrio. (5)

La hCG- β es importante en el embarazo temprano, ya que mantiene el cuerpo lúteo y participa en la regulación autócrina y parácrina del endometrio, trofoblasto, formación de sincitio, implantación embrionaria y otras funciones (6). En el cultivo de embriones, la transcripción del gen hCG- β se puede detectar desde embriones de dos células (7).

Está ampliamente aceptado que el nivel inicial de hCG- β es predictivo en la evolución del embarazo; los niveles más altos están asociados a un mejor resultado y se correlacionan con un recién nacido vivo (8,9).

Los mayoría de los estudios que evalúan la determinación inicial de hCG- β en suero y la predicción del embarazo durante el primer trimestre, se centran en las técnicas de reproducción asistida ya que una de las ventajas particulares en esta población comprenden la datación exacta de la gestación y la minuciosa vigilancia del embarazo temprano (10,11). Kably realizó en un estudio con 88 pacientes, el análisis del valor predictivo de la hCG- β utilizando un punto de corte 113 mUI/mL como predictor en la evolución del embarazo determinando que para una concentración de hCG- β mayor a 113 mUI/mL en el día 14 post transferencia se obtenía una sensibilidad y especificidad adecuada para la evolución del embarazo más allá de la semana 26 (12).

Algunos de los estudios al comparar los niveles de la hCG- β después de la transferencia de embriones en día 3 vs embriones en día 5 (blastocisto) muestran resultados contradictorios ya que reportan niveles más altos de hCG- β después de la transferencia de blastocistos (13, 14) y otros con niveles más bajos de hCG- β en embriones día 5 en comparación con transferencia de embriones en la etapa de clivaje (10, 15). Dado que la producción de hCG- β es producida exclusivamente por el embrión, esto permite identificar la viabilidad de este, es por ello que el objetivo del presente estudio fue evaluar los puntos de corte de las concentraciones séricas iniciales de hCG- β .

JUSTIFICACIÓN

En el Departamento de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología no contamos con puntos de corte propios de la hCG-β que nos hagan predecir que el embarazo llegará a concluir de forma adecuada. Un acercamiento para lograr esto, consiste en el estudio de los puntos de corte ya establecidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: descriptivo, analítico, transversal

Recopilación de datos: búsqueda de archivos en expedientes electrónicos del Instituto Nacional de Perinatología, describiendo las concentraciones de gonadotropina coriónica humana fracción beta, y la conclusión del embarazo. Se analizaron retrospectivamente los datos de las pacientes que ingresaron a Fertilización in vitro y transferencia de embriones que lograron el embarazo en la clínica de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología en los años 2015-2018

Intención clínica: Prueba de predicción

Universo del estudio: pacientes sometidas a fertilización in vitro

Criterios de selección

Criterios de inclusión: pacientes que realicen transferencia de embriones, con reporte gonadotropina fracción beta en día 14 del ciclo, cuyo seguimiento haya sido en el INPer.

Criterios de no inclusión: pacientes con eventos post transferencia que disminuyan la probabilidad de embarazo (aquellas que suspendieron la administración de medicamentos relacionados con el soporte de fase lútea, accidentes, etc.)

Criterios de eliminación: pacientes que no realizaron gonadotropina coriónica fracción beta en el INPer, que no tuvieron posibilidad de tomar en día 14 la muestra sanguínea para beta, aquellas en donde no se cumplieron los requisitos del laboratorio para la toma de la muestra, pacientes que no continuaron el seguimiento del embarazo en el INPer.

Tipo de muestreo: no probabilístico de casos consecutivos.

Cálculo de tamaño de muestra: se realizó el cálculo de tamaño de muestra con la calculadora para contraste de hipótesis para proporciones de Calviño et al (www.fisterra.com), con tipo de test unilateral, nivel de confianza 95%, poder de 80%, basado en el artículo de Kathiresan Anupama S.Q. para proporciones de 37% y 63% obteniendo un tamaño muestral de 47 pacientes no embarazadas y embarazadas por grupo.

Hipótesis: El valor predictivo positivo del punto de corte de 113 mUI/mL presentará un punto de corte mayor al 80% para embarazo viable.

Análisis estadístico: se realizó un análisis descriptivo con medias medianas, desviación estándar y varianzas. Se realizó un análisis comparativo utilizando ji cuadrada. El programa estadístico que se utilizó fue SPSS 25.

Aspectos éticos:

Estudio con riesgo menor al mínimo, basado en la práctica clínica habitual.

Metodología Clínica:

La estimulación ovárica se efectuó con FSH recombinante y/o hMG en un protocolo largo con acetato de leuprolide, o un protocolo antagonista de GnRH Cetorelix el disparo se realizó con hCG 250mcg cuando se tenían los criterios ecográficos de ≥ 3 folículos mayores de 18mm, y 36 hr después se realizó captura vía transvaginal. La transferencia se realizó en etapa de clivaje o en etapa de blastocisto dependiendo de las condiciones clínicas de la paciente y las características en el desarrollo del embrión y el soporte de fase Lútea se realizó con progesterona micronizada vía vaginal 200mg cada 8 horas.

En todos los casos se determinó el nivel sérico de hCG en los 14 días posteriores al día de la transferencia de embriones en día 3 y día 5 dependiendo el caso.

La técnica de cuantificación de hCG- β se llevó a cabo por técnica ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay). Se realizaron determinaciones adicionales de hCG- β para establecer la presencia de un embarazo viable, un embarazo bioquímico con concentraciones decrecientes, un embarazo de ubicación desconocida o un embarazo ectópico. La ecografía transvaginal se realizó 2 semanas después de la medición inicial de hCG- β para evaluar la ubicación del embarazo.

Definiciones Operativas

Para este estudio se establecieron las siguientes definiciones:

- Embarazo ectópico: un embarazo en el cual la implantación tiene lugar fuera de la cavidad uterina.
- Aborto espontáneo: pérdida espontánea de un embarazo clínico antes de completadas las 20 semanas de edad gestacional (18 semanas después de la fecundación) o si la edad gestacional es desconocida, la pérdida de un embrión/feto de menos de 400 g.
- Nacimiento a término completo: nacimiento de un recién nacido vivo o mortinato que tiene lugar entre las 37 y 42 semanas de edad gestacional.
- Nacimiento posttérmino: nacimiento vivo o muerto que tiene lugar después de completadas las 42 semanas de edad gestacional.
- Nacimiento pretérmino: nacimiento que tiene lugar después de 20 semanas y antes de completadas las 37 semanas de edad gestacional.
- Embarazo viable: embarazo que tiene lugar después de la semana 28

RESULTADOS

Características demográficas

El total de pacientes estudiadas en este trabajo fue de 226. Estas pacientes presentaron una duración de la infertilidad con promedio de 4.8 años, de estas pacientes 113 presentaron embarazo de término, 44 de pretérmino, 9 de post término. Por otra parte 60 presentaron un desenlace temprano desfavorable (54 pacientes con aborto del primer trimestre y 6 pacientes con embarazo ectópico) lo que resume que el 77.5% de las pacientes sobrepasaron las semana 20 del embarazo. Al respecto de los desenlaces perinatales el promedio del peso de los neonatos de 2072.86 ± 1372.5 g.

El 24.8% de las pacientes presentaron un IMC normal, 59.3% sobrepeso, 15.5% obesidad grado I y solo el 0.4% obesidad grado II.

Tabla 1. Características Demográficas

	D3(n = 163)	D5 (n = 63)	p
Edad mujer	33.6 \pm 3.6	33.3 \pm 3.2	NS
Edad varón	35.6 \pm 5.2	36.3 \pm 4.7	NS

Prevalencia de los factores de infertilidad

Del total de las pacientes, 128 presentaron infertilidad primaria y 98 secundaria. El 97.3 % de las pacientes presentaron factor endocrino-ovárico positivo, 37.6% factor uterino, 60.6% factor tubo-peritoneal, 8.8% factor infeccioso, 2.7% factor inmunológico, 50% factor masculino y 4.4% factor genético.

Tabla 2. Factores de Infertilidad

	D3(n = 163)	D5 (n = 63)	P
Factor endócrino ovárico	156 (70.9%)	60 (27.3%)	NS
Factor uterino	54 (63.5%)	29 (34.1%)	NS
Factor tubo peritoneal	87 (63.5%)	48 (35%)	NS
Factor infeccioso	10 (50%)	9 (45%)	NS
Factor inmunológico	3 (50%)	2 (33.3%)	NS
Factor masculino	74 (65.5%)	36 (31.9%)	NS
Factor genético	4 (40%)	6 (60%)	NS

Análisis del ciclo de FIV en la muestra

En la muestra en general el estradiol de disparo fue 1526.47 ± 778.14 pg/mL, el promedio de la progesterona en el día del disparo fue de 0.89 ± 0.56 ng/mL

La media del endometrio del disparo fue de 9.8 ± 2.2 mm El promedio del día de la captura fue de 13 ± 1.5 ovocitos. En el 81% de las pacientes se realizó FIV, 10.6 % ICSI y 8.4% PCSI

En la mayoría de las pacientes los óvulos obtenidos fueron de 8, de estos 7 óvulos se encontraban en metafase II, 6 óvulos fertilizaron y 2 embriones fueron transferidos en el día 3.

El promedio de la gonadotropina coriónica fracción beta en la muestra general fue de 1105.56 ± 1493.78 mUI/mL.

Tabla 3. Características del Ciclo de FIV-TE

	D3(n = 163)	D5 (n = 63)	P
E2 del disparo **	1426.49 ± 763.9 pg/mL	1818.38 ± 753.01 pg/mL	NS
P4	0.91 ± 0.5 ng/mL	0.81 ± 0.5 ng/mL	NS
Endometrio del disparo	9.8 ± 2.2 mm	9.7 ± 2.11 mm	NS
No. ovocitos capturados	7.05 ± 3.8	10.74 ± 4.42	0.004
No. ovocitos fertilizados	5.6 ± 3.4	8.76 ± 3.5	0.002
No. de embriones transferidos	2.0 ± 0.3	1.9 ± 0.27	NS
Valor de hCG-β	751.86 ± 672.2	2063.6 ± 2391	0.000
FIV	120 (65.6%)	59 (32.2%)	NS
ICSI	24 (100%)	0 (0%)	0.01*
PICSI	15 (78.9%)	4 (21.1%)	0.03*
Morfología EBD	3.4 ± 1.9 %	2.7 ± 1.31	0.002
Día de la captura	13.6 ± 1.61	13.2 ± 1.52	NS

*RESULTADOS CLINICAMENTE NO SIGNIFICATIVOS

** Estradiol en pg/mL

*** hCG- β en mUI/mL

Análisis de las concentraciones de hCG-β

Analizando el valor de la gonadotrofina coriónica fracción β (en su variante cuantitativa) no hubo relación ni diferencia con el estradiol ni progesterona ni endometrio del día del disparo, ni con el día de la captura, ni con los óvulos obtenidos, ni con los óvulos en metafase II, ni con óvulos fertilizados, ni el día de embriones transferidos y demás variables.

Con lo que si presento correlación fue con la calidad del embrión con un coeficiente de Spearman: de 0.3 con un poder estadístico significativo ($p < 0.00$).

En referencia a los puntos de corte de la muestra 217 pacientes presentaron un punto de corte mayor o igual a 113 mUI/mL (96%). En las pacientes en quienes se transfirieron embriones día 3 utilizando el punto de corte de 78 mUI/mL 161 pacientes presentaron un punto mayor a ese rango (71.2%).

En las pacientes en quienes se transfirieron embriones en día 5: 56 de ellas presentaron un valor mayor de 160mUI/mL (24.7%)

Determinación del valor predictivo con el punto de corte ≥ 113 mUI/mL

Para el valor umbral de hCG-β ≥ 113 mUI/mL se determinó un valor predictivo del 76% para embarazo viable y al subdividir este valor de acuerdo al día de la transferencia en el día 3 de desarrollo embrionario se determinó un 76% para embarazo viable y del 75% para el día 5 en el desarrollo de embrión .

Determinación del valor predictivo con el punto de corte ≥ 78 mUI/mL en el día 3 y ≥ 160 mUI/mL en el día 5 de desarrollo embrionario.

La asociación que encontramos para el día 3 de desarrollo con un umbral ≥ 78 mUI/mL, 161 presentaron una determinación mayor a este valor, sin embargo el valor predictivo positivo fue del 75% y en la transferencia de embrión en día 5 de desarrollo el umbral ≥ 160 mUI/mL tuvo un valor predictivo positivo del 78% para embarazo viable.

Relación de variables entre el punto de corte 113 mUI/mL

Tomando en cuenta el punto de corte de 113 mUI/mL no hubo asociación con el estradiol del día del disparo, progesterona, endometrio, óvulos obtenidos, óvulos en metafase II, óvulos fertilizados, embriones transferidos, ni con la calidad de los embriones.

Sin embargo si hubo una correlación débil de 0.6 con una p: 0.04 con el día de la transferencia encontrando valores más altos de hCG-β en el día 5 que en el día 3.

Relación de variables entre el punto de corte 78 mUI/mL

Analizando este punto de corte no se observó asociación con el estradiol, progesterona, endometrio del día del disparo.

Si se observó asociación con el día de la captura ($p < 0.001$) para un coeficiente de R Spearman de 0.7, también hubo correlación con óvulos obtenidos R Spearman de 0.6, $p < 0.005$, con óvulos en metafase II R Spearman de 0.7 $p < 0.001$, óvulos fertilizados con una asociación de 0.7 $p < 0.001$, día de la transferencia (D3/D5) con una R Spearman 0.9 con una p 0.001, para la calidad del embrión con una R 0.6 con una p 0.000, para el desenlace del embarazo p 0.03, con una asociación lineal de 0.7

No hubo correlación con morfología, óvulos en metafase I, óvulos profase I, número de embriones transferidos, embarazo único o múltiple, peso del producto.

DISCUSIÓN

En el presente estudio evaluamos diferentes valores de corte de hCG- β reportados en la literatura con nuestra población y posteriormente los subdividimos de acuerdo al día de la transferencia

Un estudio en población mexicana determinó un punto de referencia para el día 14 posterior a la transferencia de ≥ 113 mUI/mL mostrando una sensibilidad del 80% y una especificidad del 79% para la evolución del embarazo más allá de la semana 26 (12), en comparación con el resultado de nuestro estudio adoptando este umbral reportado tuvimos 217 pacientes con un resultado por encima de este valor inicial de hCG- β y que represento el 96% de nuestra población sin embargo solo el 75.5% presento una gestación de termino, debido a que los niveles de hCG- β pueden variar según la etapa de desarrollo embrionario al considerar este mismo umbral y subdividir en dos grupos nuestra población dependiendo del día de la transferencia día 3 y día 5 encontramos un porcentaje de embarazo del 76% y del 74.2% respectivamente.

Kathiresan et al. en 2011 determinaron los niveles umbrales de hCG- β predictivos de un embarazo dependiendo del día de la transferencia de embriones (13), al hacer la comparación con nuestra población encontramos que para el día 3 con un umbral ≥ 78 mUI/mL, 161 pacientes estuvieron por encima de este valor represento el 98.7% de las transferencias en día 3, la probabilidad de embarazo fue del 75% similar al reportado por Kathiresan et al. quien determinó un 79% de valor predictivo positivo para la transferencia en día 3, de igual forma en la transferencia del día 5 en el mismo estudio propusieron una determinación ≥ 160 mUI/mL teniendo un valor predictivo positivo del 88% para embarazo de termino, de igual forma en nuestro estudio fue del 78% datos similares con lo reportado en la literatura.

Nuestro estudio determinó que los umbrales de hCG- β predictivos de embarazo reportados en estudios previos al evaluarlos en nuestra población son comparables con lo reportado con otros hallazgos en la literatura.

Es posible que los niveles de hCG- β varíen según el tipo de análisis utilizado para su determinación, por lo que los resultados deberían considerarse con precaución Además tuvimos una incidencia de embarazo múltiple del 21.6% y sabiendo que esto incrementa el nivel de hCG- β existe sesgo, se sugiere en estudios posteriores que el embarazo gemelar sea una variable de exclusión.

Una de las debilidades del estudio es que no se encontraron datos para calcular el tamaño de muestra con una fórmula para valores predictivos positivos, por lo que se calculó con una fórmula para proporciones, y este tamaño no fue alcanzado por dos pacientes. Por lo que este trabajo calcula tendencias y no valores exactos (solo valores aproximados). Otra de las debilidades de este estudio es su análisis retrospectivo y posible sesgo de selección con los estudios mencionados, sin embargo, los pacientes tenían características demográficas y clínicas similares a lo informado por la literatura, por lo tanto, son probablemente representativas.

CONCLUSIÓN

Nuestros resultados muestran VPP menores de 80% para tanto los días 3 y 5 de desarrollo embrionario en el día 14 post transfer con cualquiera de los puntos de corte. Será objetivo de otro trabajo establecer un punto de corte propio del INPer tanto como predictor de embarazo como de embarazo con recién nacido vivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Satoshi Ueno, Kenji Ezoe. Maternal age and initial β -hCG levels predict pregnancy outcome after single vitrified warmed blastocyst transfer. *J Assist Reprod Genet.* 2014 Sep; 31(9): 1175–1181.
2. Witt BR, Wolf GC, Wainwright CJ, Johnston PD, Thorneycroft IH. Relaxin, CA-125, progesterone, estradiol, Schwangerschaft protein, and human chorionic gonadotropin as predictors of outcome in threatened and nonthreatened pregnancies. *Fertil Steril.* 1990;53
3. Davies S, Byrn F, Cole LA. Human chorionic gonadotropin testing for early pregnancy viability and complications. *Clin Lab Med* 2003;23:257–64.
4. Chard T. Pregnancy Tests: a review. *Human Reproduction*, Volume 7, Issue 5, May 1992, Pages 701–710,
5. Lenton EA, Hooper M. Normal and abnormal implantation in spontaneous in-vivo and in-vitro human pregnancies. *J Reprod Fertil.* 1991 Jul;92(2):555-65.
6. Shapiro BS, Daneshmand ST, Restrepo H, Garner FC. Serum HCG measured in the peri-implantation period predicts IVF cycle outcomes. *Reprod Biomed Online* 2012;25:248–53.
7. Oron G, Esh-Broder E. Predictive value of maternal serum human chorionic gonadotropin levels in pregnancies achieved by in vitro fertilization with single cleavage and single blastocyst embryo transfers. *Fertil Steril.* 2015 Jun;103(6):1526-31.e1-2
8. Shamonki MI, Frattarelli JL, Bergh PA, Scott RT. Logarithmic curves depicting initial level and rise of serum beta human chorionic gonadotropin and live delivery outcomes with in vitro fertilization: an analysis of 6021 pregnancies. *Fertil Steril* 2009;91:1760–4.
9. McCoy TW, Nakajima ST, Bohler HC Jr. Age and a single day-14 beta-hCG can predict ongoing pregnancy following IVF. *Reprod Biomed Online* 2009; 19:114–20.
10. Papageorgiou TC, Leondires MP, Miller BT, Chang AS, Armstrong AB, Scott LA, et al. Human chorionic gonadotropin levels after blastocyst transfer are highly predictive of pregnancy outcome. *Fertil Steril* 2001;76:981–7.
11. Eskandar MA, Al-Shahrani M, Shaamash A, El-Emain M, Al-Ahmad M, Payodon B. Early maternal serum b-human chorionic gonadotropin measurements after ICSI in the prediction of long-term pregnancy outcomes: a retrospective cohort analysis. *J Clin Med Res* 2011;3:30–5.
12. Kably Ambe A., Ruiz Anguas J. Valores Iniciales de la gonadotropina coriónica humana como pronóstico de la evolución del embarazo en reproducción asistida. *Ginecol Obstet Méx* 2003; 71(11): 590-599
13. Kathiresan AS, Cruz-Almeida Y, Barrionuevo MJ, Maxson WS, Hoffman DI, Weitzman VN, et al. Prognostic value of beta-human chorionic gonadotropin is dependent on day of embryo transfer during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2011;96:1362–6.

14. Kumbak B, Oral E, Karlikaya G, Lacin S, Kahraman S. Serum oestradiol and beta-hCG measurements after day 3 or 5 embryo transfers in interpreting pregnancy outcome. *Reprod Biomed Online* 2006;13:459–64.
15. Zhang X, Barnes R, Confino E, Milad M, Puscheck E, Kazer RR. Delay of embryo transfer to day 5 results in decreased initial serum beta-human chorionic gonadotropin levels. *Fertil Steril* 2003;80:1359–63.
16. Almog B, Al-Shalaty J, Sheizaf B, *et al.* Difference between serum beta-human chorionic gonadotropin levels in pregnancies after *in vitro* maturation and *in vitro* fertilization treatments. *Fertil Steril*, 2011,95(1):85-88
17. McCoy TW, Nakajima ST, Bohler HC Jr. Age and a single day-14 beta-HCG can predict ongoing pregnancy following IVF. *Reprod Biomed Online*, 2009,19(1):114-120