PROTOCOLO TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA



NIVELES DE β-HCG EN SANGRE MATERNA TRAS LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES BIOPSIADOS VS NO BIOPSIADOS: ESTUDIO PILOTO

Nombre del Tutor Clínico: Dra. María José Gómez

Servicio del Tutor: Reproducción asistida

Nombre del Tutor Metodológico: Juan de Mata Donado Campos

Nombre del Alumno: María del Pilar Cárdenas Corbacho

RESUMEN

Introducción: la biopsia embrionaria se emplea en reproducción asistida como una herramienta para la selección embrionaria, aunque su posible impacto sobre la evolución temprana de la gestación continúa siendo objeto de estudio.

Objetivos: El objetivo de este trabajo fue analizar la asociación entre la realización de biopsia embrionaria y los niveles séricos de β-hCG tras la transferencia embrionaria. Como objetivos 2º, se planteó analizar la asociación entre la realización de la biopsia y la presencia de aborto, así como compara la edad materna entre ambos grupos.

Metodología: se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal, planteado como estudio piloto. El diseño correspondió a un estudio de cohortes, en el que se comparó un grupo expuesto, con un grupo no expuesto. Se incluyeron 185 pacientes, distribuidas en los grupos NoPGT (n = 126) y PGT (n = 59). La recogida de datos se realizó de forma retrospectiva a partir de la historia clínica. Además, se analizaron una determinación posterior de β-hCG (Beta2), la edad materna y la presencia de aborto en el primer trimestre. La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Los niveles de β-hCG a los 11 días post-transferencia fueron significativamente inferiores en el grupo PGT respecto al grupo NoPGT [501 (449-559) frente a 752 (677-812); $p < 0,001$]. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la determinación posterior de β-hCG [6943 (6478-7543) frente a 7158 (6578-7816); $p = 0,231$] ni en la edad materna [37 (35,0-39,5) frente a 36 (31,0-41,0); $p = 0,114$]. En relación con el aborto en el primer trimestre, se observó una menor proporción en el grupo PGT (13,6%) que en el grupo NoPGT (27%).

En conclusión, en este estudio piloto la biopsia embrionaria se asoció con niveles séricos iniciales de β-hCG significativamente inferiores tras la transferencia, sin evidenciar diferencias claras en la evolución hormonal posterior ni una peor evolución clínica a corto plazo.

Palabras clave: biopsia embrionaria; β-hCG; reproducción asistida; PGT; aborto en el primer trimestre.

ABSTRACT

Introduction: Embryo biopsy is used in assisted reproduction as a tool for embryo selection, although its potential impact on the early course of pregnancy remains under investigation.

Objectives: The main objective of this study was to compare serum β-hCG levels after embryo transfer between pregnancies resulting from biopsied and non-biopsied embryos. The secondary objectives were to analyse the association between embryo biopsy and first-trimester miscarriage, and to compare maternal age between both groups.

Methodology: An observational, analytical, retrospective, and longitudinal study was conducted as a pilot study. The design corresponded to a cohort study in which an exposed group was compared with an unexposed group. A total of 185 patients were included, distributed into the NoPGT group (n = 126) and the PGT group (n = 59). Data were collected retrospectively from medical records. In addition, a subsequent β-hCG measurement (Beta2), maternal age, and the presence of first-trimester miscarriage were analysed. The normality of quantitative variables was assessed using the Shapiro-Wilk test. Serum β-hCG levels 11 days after embryo transfer were significantly lower in the PGT group than in the NoPGT group [501 (449-559) vs 752 (677-812); $p < 0.001$]. No statistically significant differences were observed in the subsequent β-hCG measurement [6943 (6478-7543) vs 7158 (6578-7816); $p = 0.231$] or in maternal age [37 (35.0-39.5) vs 36 (31.0-41.0); $p = 0.114$]. Regarding first-trimester miscarriage, a lower proportion was observed in the PGT group (13.6%) than in the NoPGT group (27.0%).

Conclusion: In this pilot study, embryo biopsy was associated with significantly lower initial serum β-hCG levels after embryo transfer, without showing clear differences in subsequent hormonal progression or worse short-term clinical outcomes.

Keywords: embryo biopsy; β-hCG; assisted reproduction; PGT; first-trimester miscarriage.

Índice

1. Introducción 5
2. Hipótesis 7
2.1. Objetivos principales y secundarios 7
3. Metodología. 7
3.1. Diseño del estudio 7
3.2. Población de estudio 8
3.3 Tamaño muestral 8
3.4. Variables 9
3.5. Recogida de datos. 9
3.6. Análisis estadístico. 10
4. Resultados 11
4.1. Descripción general de la muestra. 11
4.2. Comparación de las variables clínicas según el grupo. 11
4.3. Comparación de los niveles de β-HCG según grupo de estudio. 11
4.3.1. Comparación de Beta1 entre los grupos PGT y NoPGT 12
4.3.2. Comparación de Beta2 entre los grupos PGT y NoPGT 12
4.4. Otras asociaciones clínicas. 12
4.4.1. Comparación de la edad materna entre los grupos PGT y NoPGT 12
4.4.2. Asociación entre el grupo de estudio y el aborto en el 1º trimestre 13
5. Discusión 14
6. Conclusiones. 17
7. Aspectos éticos y legales. 18
8. Bibliografía. 19
9. Anexos. 22
9.1. Anexos variables. 22
9.2. Anexos CEI. 23
9.3. Anexo. Uso de ChatGPT y otras herramientas de IA. 24

1. Introducción.

La fecundación in vitro (FIV) constituye en la actualidad una de las principales técnicas de reproducción asistida empleadas para el tratamiento de la infertilidad y de otras dificultades reproductivas. Entre los procedimientos asociados a esta técnica se encuentra el análisis genético embrionario previo a la transferencia al útero, lo que permite identificar alteraciones genéticas y seleccionar aquellos embriones con mayor probabilidad de implantación y evolución gestacional favorable.(1,2)

La biopsia embrionaria se realiza en el contexto del test genético preimplantacional, una técnica que permite analizar el material genético del embrión antes de su transferencia al útero. (3,4) Su principal finalidad es detectar determinadas alteraciones genéticas o cromosómicas, como enfermedades monogénicas, reordenamientos cromosómicos estructurales o aneuploidías, con el objetivo de seleccionar embriones con menor riesgo de presentar dichas alteraciones. (5,6) La clave para biopsiar es tomar una muestra sin perjudicar o dañar la evolución del embrión, no obstante, la biopsia embrionaria supone una manipulación del embrión, por lo que persiste el interés por determinar si este procedimiento puede influir en la implantación embrionaria y en la evolución temprana de la gestación. (7) Aunque la literatura disponible sugiere que, en términos generales, la técnica es segura, todavía existen áreas de incertidumbre respecto a sus posibles efectos sobre determinados marcadores precoces del embarazo y sobre algunos resultados obstétricos y perinatales. (8,9)

La biopsia embrionaria se realiza en el 5º día ya que el embrión se encuentra en estadio de blastocito ya que tiene ventajas de las cuales destacan, una menor inversión económica ya que los embriones que llegan a la fase de blastocitos no son muchos, por lo que hay un menor número a biopsiar; disminución de resultado erróneos, al haber un menor mosaicismo en los blastocitos;(5,10) mayor probabilidad de que los blastocitos estén sanos genéticamente y la precisión del diagnostico puesto que el número de células analizadas con la biopsia es mayor que si se hiciera en el día 3.(10,11) Se considera que un embrión es genéticamente normal o euploide cuando el contenido cromosómico es correcto. (12,13)

La gonadotropina coriónica humana beta (β-hCG) es un marcador hormonal fundamental para la confirmación precoz del embarazo. (14,15) Sus niveles suelen determinarse entre los 11 y los 18 días posteriores a la transferencia embrionaria con el fin de valorar la implantación del embrión. (16,17)Además, la concentración sérica de β-hCG en fases

tempranas de la gestación se ha relacionado con su evolución inicial, de manera que valores más elevados se asocian con una mayor probabilidad de embarazo evolutivo, mientras que concentraciones bajas pueden relacionarse con una menor tasa de éxito.(3,8)
Por otro lado, La biopsia embrionaria supone una manipulación del embrión, por lo que se ha planteado la posibilidad de que pueda influir en su capacidad de implantación y, en consecuencia, en los niveles tempranos de β-hCG. (18,19)
Aunque la biopsia embrionaria ha demostrado ser, en términos generales, una técnica segura, persisten dudas sobre su posible impacto en la implantación y en determinados marcadores hormonales precoces.(2)
En este contexto, resulta de interés analizar si existen diferencias en los niveles de β-hCG tras la transferencia de embriones biopsiados frente a embriones no biopsiados. La identificación de posibles variaciones podría aportar información relevante sobre el impacto biológico y clínico de la biopsia embrionaria en las fases iniciales del embarazo. (20)
En España, una proporción relevante de los nacimientos anuales procede de tratamientos de reproducción asistida, entre ellos la FIV. (6,21)
El elevado número de ciclos realizados cada año pone de manifiesto la importancia clínica de optimizar los protocolos empleados en este ámbito.(22,23) En este sentido, profundizar en el conocimiento sobre la seguridad y las posibles implicaciones de la biopsia embrionaria puede contribuir a una mejor toma de decisiones en la práctica clínica.(24,25)
El presente trabajo se plantea como un estudio piloto, orientado a obtener datos preliminares sobre los niveles de β-hCG tras la transferencia de embriones biopsiados y no biopsiados, así como valorar la factibilidad del diseño para futuros estudios de mayor tamaño.
Estos resultados son concordantes con estudios previos que han descrito niveles iniciales de β-hCG más bajos tras biopsia embrionaria.
En este sentido, se relaciona con el **Objetivo de Desarrollo Sostenible 3 (ODS 3: Salud y bienestar)**, al contribuir a la mejora del seguimiento precoz del embarazo y de los resultados en salud sexual y reproductiva mediante prácticas clínicas basadas en la evidencia.(16,24)

2. Hipótesis

La transferencia de embriones biopsiados podría asociarse a niveles séricos de β-hCG a los 11 días post-transferencia aproximadamente 250 mUI/mL inferiores a los observados tras la transferencia de embriones no biopsiados.

2.1. Objetivos principales y secundarios

- Objetivo principal: Comparar los niveles de β-HCG tras la transferencia de embriones biopsiados y no biopsiados.
- Objetivos secundarios:
  - Analizar la asociación entre la realización de la biopsia embrionaria y la presencia de aborto en el primer trimestre.
  - Comparar la edad materna entre las gestaciones procedentes de embriones biopsiados y no biopsiados.

3. Metodología.

3.1. Diseño del estudio

Se realizo un estudio observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal, planteado como estudio piloto. El diseño correspondió a un estudio de cohortes, en el que se comparó en grupo expuesto, constituido por gestaciones procedentes de embriones biopsiados, con un grupo no expuesto, formado por gestaciones procedentes de embriones no biopsiados. Este enfoque permitió evaluar si la biopsia embrionaria se asociaba a diferencias en los niveles séricos de β-HCG tras la transferencia embrionaria, así como explorar su posible relación con otros desenlaces clínicos de interés.

El carácter piloto del estudio se justificó por la necesidad de obtener datos preliminares que permitieran valorar la viabilidad metodológica del proyecto, identificar tendencias iniciales en la muestra estudiada y generar hipótesis para futuras investigaciones con un mayor tamaño muestral y mayor potencia estadística.

3.2. Población de estudio

El estudio se llevó a cabo en la clínica Ruber Juan Bravo, en el ámbito de la consulta de reproducción asistida. La población de estudio estuvo constituida por mujeres atendidas en dicho centro entre enero de 2019 y diciembre de 2023 y sometidas a transferencia embrionaria dentro de un tratamiento de fecundación in vitro.

Se incluyeron mujeres menores de 50 años en las que se transfirió un único embrión, con el fin de reducir la heterogeneidad de la muestra y evitar posibles factores de confusión derivados de la transferencia de múltiples embriones. Se excluyeron los casos de transferencia en fresco, la transferencia de embriones con menos de cinco días de evolución y aquellos embriones que hubieran iniciado división tras la transferencia. La aplicación de estos criterios permitió seleccionar una muestra más homogénea y comparable entre los grupos analizados.

3.3 Tamaño muestral

El Trabajo se planteó como un estudio piloto, con el objetivo de obtener datos preliminares sobre la posible asociación entre la biopsia embrionaria y los niveles séricos de β-HCG tras la transferencia embrionaria, así como valorar la viabilidad metodológica del diseño para futuros estudios.

El tamaño muestral para este estudio piloto es de 185 pacientes, de los cuales 126 corresponden al grupo de embriones no biopsiados y 59 al grupo de embriones biopsiados.

3.4. Variables

La variable principal de resultado fue el nivel sérico de β-HCG, medido en mUI/mL a los 11 días post-transferencia embrionaria, y analizado como variable cuantitativa continua. Como variable principal explicativa se consideró la realización de biopsia embrionaria, recogida de forma dicotómica según la existencia o no de biopsia (biopsiados/no biopsiados).

Además, se incluyó como variable derivada la clasificación de los niveles de β-HCG en baja o alta, establecida según el percentil 25 (P25) y medida igualmente a los 11 días post-transferencia. Asimismo, se recogieron variables de control potencialmente relacionadas con la evolución clínica y obstétrica, entre ellas la edad materna, registrada en la primera consulta; la presencia de aborto en el primer trimestre, recogida como variable dicotómica durante dicho periodo.

La definición operativa, el tipo de variable, su categorización y el momento de recogida de cada una de las variables incluidas en el estudio se detallan en el Anexo variables 9.1

3.5. Recogida de datos.

- Los datos fueron recogidos por la estudiante estando en todo momento supervisado por el tutor. La recogida se realizó de forma seudonimizada a partir de la historia clínica. Para garantizar la seudonimización de la información, se generaron dos bases de datos vinculadas únicamente mediante un código de asignación individual para cada paciente. Una de ellas contenía el código de asignación junto con los datos identificativos, quedando su custodia y acceso restringidos exclusivamente al tutor clínico. La segunda base de datos contenía únicamente el código de asignación y las variables clínicas necesarias para la investigación, siendo esta la utilizada para el desarrollo del Trabajo Fin de Grado.(2)
- El uso de datos se hará conforme a la legislación de la UE sobre datos personales (ver aspectos éticos y legales).
- Las bases de datos se mantendrán sometidas a los controles de los sistemas del hospital y no se incluirá en dispositivos móviles externos.

3.6. Análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó con el programa Jamovi, versión 2.3. En primer lugar, se llevó a cabo un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar cuando siguieron una distribución normal, o como mediana y rango intercuartílico en caso contrario. Las variables cualitativas se resumieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

Posteriormente, se realizó un análisis bivariante para explorar la asociación entre la biopsia embrionaria y las distintas variables de interés. La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes, o la prueba U de Mann-Whitney cuando no se cumplió el supuesto de normalidad. Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se empleó la prueba de chi-cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0,05.

4. Resultados

4.1. Descripción general de la muestra.

La muestra del estudio estuvo constituida por 185 pacientes, distribuidas en dos grupos en función de la realización de biopsia embrionaria: 126 en el grupo NoPGT y 59 en el grupo PGT. En ambas cohortes se evaluaron los niveles séricos de β-hCG tras la transferencia embrionaria y otras variables clínicas de interés, como la edad materna y la presencia de aborto en el primer trimestre.

Tabla 1. Descripción de las variables clínicas y demográficas de la muestra según grupo

VARIABLE	NoPGT (n=126)	PGT (n=59)	Total (n=185)	P
Grupo de estudio n(%)	126 (68,1)	59 (31,9)	185 (100)	-
Beta1, mediana (P25-P75)	752 (677-812)	501 (449-559)	-	<0,001
Beta2, mediana (P25-P75)	7158 (6578-7816)	6943 (6478-7543)	-	0,231
Edad materna, mediana (P25-P75)	36 (31-41)	37 (35-39,5)	-	0,114
Aborto 1ºTrimestre	34 (27)	8 (13,6)	42 (22,7)	0,042

4.2. Comparación de las variables clínicas según el grupo.

Se compararon las principales variables clínicas y demográficas entre los grupos de embriones biopsiados y no biopsiados, con el fin de identificar posibles diferencias entre ambos grupos.

4.3. Comparación de los niveles de β-HCG según grupo de estudio.

Se analizaron los niveles de β-hCG entre los grupos PGT y NoPGT, con el fin de evaluar si la biopsia embrionaria se asociaba a diferencias en este marcador hormonal.

4.3.1. Comparación de Beta1 entre los grupos PGT y NoPGT

Al comparar los niveles de β-hCG a los 11 días post-transferencia (Beta1) entre ambos grupos, se observaron valores inferiores en el grupo PGT respecto al grupo NoPGT. Dado que no se cumplió el supuesto de normalidad en ninguno de los grupos, la variable se describió mediante mediana y rango intercuartílico, y la comparación entre grupos se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney. La mediana de Beta1 fue de 752 mUI/mL (P25-P75: 677-812) en el grupo NoPGT y de 501 mUI/mL (P25-P75: 449-559) en el grupo PGT, observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($U = 17,0$; $p < 0,001$).

4.3.2. Comparación de Beta2 entre los grupos PGT y NoPGT

Al comparar los niveles de β-hCG en la determinación posterior (Beta2) entre ambos grupos, se observaron valores ligeramente inferiores en el grupo PGT respecto al grupo NoPGT. Dado que no se cumplió el supuesto de normalidad en al menos uno de los grupos, la variable se describió mediante mediana y rango intercuartílico, y la comparación entre grupos se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney. La mediana de Beta2 fue de 7158 mUI/mL (P25-P75: 6578-7816) en el grupo NoPGT y de 6943 mUI/mL (P25-P75: 6478-7543) en el grupo PGT, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($U = 3310$; $p = 0,231$).

4.4. Otras asociaciones clínicas.

Asimismo, se exploró la relación entre otras variables clínicas de interés, como la edad materna y la presencia de aborto en el primer trimestre, con el grupo de estudio.

4.4.1. Comparación de la edad materna entre los grupos PGT y NoPGT

La edad materna fue ligeramente superior en el grupo PGT respecto al grupo NoPGT. Dado que no se cumplió el supuesto de normalidad en ninguno de los grupos, la variable se describió mediante mediana y rango intercuartílico, y la comparación entre grupos se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney. La mediana de edad fue de 36 años (P25-P75: 31,0-41,0) en el grupo NoPGT y de 37 años (P25-P75: 35,0-39,5) en el grupo PGT, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($U = 3181$; $p = 0,114$).

4.4.2. Asociación entre el grupo de estudio y el aborto en el 1º trimestre

Se observó una menor proporción de aborto en el primer trimestre en el grupo PGT en comparación con el grupo NoPGT. En el grupo PGT, 8 de 59 pacientes (13,6%) presentaron aborto, frente a 34 de 126 (27,0%) en el grupo NoPGT. La asociación mostró significación estadística al aplicar la prueba de chi-cuadrado (p = 0,042).

La odds ratio fue de 0,424 (IC95%: 0,183-0,986). Estos resultados sugieren una menor frecuencia de aborto en el grupo PGT.

Tabla 2. Comparación de los niveles de β-hCG (Beta1, Beta2) y la edad materna entre los grupos PGT (embriones biopsiados) y NoPGT (embriones no biopsiados)

VARIABLE	NoPGT(n=126)	PGT(n=59)	U	P
Beta1, mediana (P25-P75)	752 (677-812)	501 (449-559)	17,0	<0,001
Beta2, mediana (P25-P75)	7158 (6578-7816)	6943 (6478-7543)	3310	0,231
Edad materna, mediana (P25-P75)	36,0 (31,0-41,0)	37 (35-39,5)	3181	0,114

5. Discusión

En el presente estudio piloto se observó que los niveles séricos de β-hCG a los 11 días post-transferencia (Beta1) fueron significativamente inferiores en el grupo de embriones biopsiados en comparación con el grupo de embriones no biopsiados. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de β-hCG medidos posteriormente (Beta2), ni en la edad materna entre ambos grupos. En relación con el aborto en el primer trimestre, se observó una menor proporción en el grupo PGT, aunque este hallazgo debe interpretarse con cautela debido al tamaño muestral, al carácter exploratorio del estudio y a la ausencia de ajuste por posibles factores de confusión.

El hallazgo principal de este estudio fue, por tanto, la existencia de diferencias en los niveles tempranos de β-hCG entre embriones biopsiados y no biopsiados. Desde un punto de vista biológico, este resultado podría sugerir que la biopsia embrionaria, al implicar una manipulación del trofoectodermo, podría influir de manera transitoria en procesos precoces relacionados con la implantación o con la secreción hormonal inicial. (11) No obstante, el hecho de que dichas diferencias no se mantuvieran en Beta2 sugiere que, aun cuando pudiera existir una variación hormonal temprana, esta no necesariamente se traduciría en una alteración mantenida de la evolución inicial de la gestación.

Estos resultados son coherentes con la hipótesis que motivó el estudio y con la literatura previa que ha planteado la posibilidad de que la biopsia del trofoectodermo pueda asociarse a diferencias en los niveles séricos de β-hCG tras la transferencia embrionaria.

Por otro lado, la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en Beta2 podría interpretarse como un indicio de que la posible influencia de la biopsia embrionaria sería, en caso de existir, limitada al periodo más precoz tras la transferencia. Esto resulta relevante, ya que sugiere que las diferencias hormonales iniciales no necesariamente implican una peor evolución posterior a corto plazo. En este sentido, también es importante recordar que la β-hCG temprana se ha relacionado con el pronóstico

gestacional, pero su interpretación debe realizarse siempre de forma contextualizada y no como único marcador aislado. (24,25)

En relación con el aborto en el primer trimestre, en este estudio se observó una menor proporción de abortos en el grupo PGT respecto al grupo NoPGT. Sin embargo, este resultado debe interpretarse con cautela. La asociación alcanzó significación estadística mediante la prueba de chi-cuadrado. Además, dado el tamaño muestral y el carácter exploratorio del estudio, este hallazgo podría estar influido por el azar o por factores de confusión no controlados.

La ausencia de diferencias significativas en la edad materna entre ambos grupos constituye un hallazgo relevante, ya que sugiere una relativa comparabilidad basal en esta variable. No obstante, la edad no es el único factor con potencial influencia sobre los niveles de β-hCG o sobre la evolución gestacional. Existen otras variables clínicas y reproductivas que podrían haber actuado como factores de confusión y que no fueron incluidas en el análisis bivariante realizado.

Entre las principales limitaciones del estudio debe señalarse, en primer lugar, su diseño retrospectivo y observacional, que impide establecer relaciones causales. En segundo lugar, se trata de un estudio realizado en un único centro, lo que limita la generalización externa de los resultados. Además, el tamaño muestral, aunque adecuado para un estudio piloto, reduce la potencia estadística para detectar determinadas asociaciones, especialmente en variables secundarias como el aborto.

Otra limitación importante es que el análisis efectuado fue exclusivamente bivariante. Esto implica que no se ajustó el efecto de la biopsia embrionaria por otras variables potencialmente influyentes, como antecedentes reproductivos, calidad embrionaria, indicación clínica del PGT u otros factores maternos. Por tanto, los resultados deben entenderse como exploratorios y generadores de hipótesis, pero no como evidencia definitiva.

A pesar de ello, el trabajo presenta varias fortalezas. En primer lugar, aborda una pregunta clínicamente relevante y todavía no completamente aclarada: la posible relación entre la biopsia embrionaria y los niveles tempranos de β-hCG. En segundo

lugar, utiliza datos obtenidos en práctica clínica real y recogidos de forma seudonimizada y estandarizada a partir de la historia clínica. Además, al centrarse en un estudio piloto, ofrece una base útil para el diseño de investigaciones posteriores con mayor tamaño muestral y análisis multivariantes más robustos. (24,25) El propio protocolo ya planteaba este trabajo como un estudio piloto orientado a obtener datos preliminares y valorar la factibilidad de futuros estudios de mayor tamaño.

Desde el punto de vista clínico, los resultados obtenidos sugieren que la biopsia embrionaria podría asociarse a diferencias en los niveles más precoces de β-hCG, aunque no necesariamente a una peor evolución posterior a corto plazo. No obstante, esta interpretación debe hacerse con prudencia y no justifica, por sí sola, modificar la práctica clínica actual. Serían necesarios estudios prospectivos, multicéntricos y con ajuste por variables de confusión para confirmar estos hallazgos y determinar su verdadera relevancia clínica.

En conjunto, este estudio piloto aporta información preliminar de interés sobre la relación entre la biopsia embrionaria y la evolución hormonal temprana tras la transferencia, y refuerza la necesidad de seguir investigando el posible impacto biológico y clínico de esta técnica en reproducción asistida.

Estos hallazgos son consistentes con la literatura previa, que sugiere que la biopsia embrionaria podría asociarse a niveles iniciales más bajos de β-hCG, sin que ello implique necesariamente una peor evolución posterior. (11,12)

6. Conclusiones.

- En este estudio piloto, los niveles séricos de β-hCG a los 11 días post-transferencia (Beta1) fueron significativamente inferiores en el grupo de embriones biopsiados en comparación con el grupo de embriones no biopsiados.
- No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los niveles posteriores de β-hCG (Beta2).
- Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna entre los grupos estudiados.
- En relación con el aborto en el primer trimestre, se observó una menor proporción en el grupo de embriones biopsiados; no obstante, este hallazgo debe interpretarse con cautela debido al carácter exploratorio del estudio.
- En conjunto, los resultados sugieren que la biopsia embrionaria podría asociarse a diferencias hormonales tempranas tras la transferencia, aunque sin evidenciar de forma clara una peor evolución clínica posterior a corto plazo.
- Son necesarios estudios prospectivos, con mayor tamaño muestral y análisis ajustados por posibles factores de confusión, para confirmar estos hallazgos y establecer su relevancia clínica.

7. Aspectos éticos y legales.

El proyecto no comenzó hasta tener la aprobación del Comité de ética quién se solicitó la exención de pedir el consentimiento informado por ser un estudio observacional, retrospectivo, y tener riesgo nulo para los sujetos.

"El trabajo se realizó respetando las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica".

"El manejo de los datos personales de los pacientes se realizó siguiendo lo establecido Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, la Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente en lo referente a usos de la historia clínica y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica de 14 de noviembre básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica".

8. Bibliografía.

1. Özdamar Ö, Boynukalin FK, Gültomruk M, Yarkiner Z, Findikli N, Bahceci M. Impact of trophoectoderm biopsy for preimplantation genetic testing on serum β-hCG levels, time of delivery and birthweight following frozen embryo transfer cycles. Gynecol Endocrinol. 14 de diciembre de 2023;39(1):2227278. doi:10.1080/09513590.2023.2227278

2. Alteri A, Cermisoni GC, Pozzoni M, Gaeta G, Cavoretto PI, Viganò P. Obstetric, neonatal, and child health outcomes following embryo biopsy for preimplantation genetic testing. Hum Reprod Update. 2 de mayo de 2023;29(3):291-306. doi:10.1093/humupd/dmad001

3. Bagus Made Kartha I, Made Mahadinata Putra I, Ayu Indira Mandini I, Made Pande Dwipayana I. Maternal Beta Hcg Levels Day 12 After Embryo Transfer to Predict Pregnancy Outcome in In-Vitro Fertilization Clinic Prima Medika, Denpasar Bali Indonesia. Biomed Pharmacol J. 28 de diciembre de 2017;10(4):1831-5. doi:10.13005/bpj/1300

4. Rodríguez-Zurita A, Caamiña Álvarez S, González Gómez T, Gónzalez García M, Martín Santos L, García Bello MÁ, et al. Niveles séricos de PAPP-A y β-hCG en el primer trimestre del embarazo como predictores de resultados obstétricos desfavorables en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Clínica E Investig En Ginecol Obstet. 1 de enero de 2022;49(1):100711. doi:10.1016/j.gine.2021.100711

5. Sites CK, Bachilova S, Gopal D, Cabral HJ, Coddington CC, Stern JE. Embryo biopsy and maternal and neonatal outcomes following cryopreserved-thawed single embryo transfer. Am J Obstet Gynecol. septiembre de 2021;225(3):285.e1-285.e7. doi:10.1016/j.ajog.2021.04.235

6. Sociedad Española de Fertilidad - SEF - Los tratamientos de FIV se mantienen y aumenta la proporción de nacimientos por reproducción asistida en España [Internet]. [citado 14 de enero de 2026]. Disponible en: https://www.sefertilidad.net/?seccion=blog&subSeccion=detalleBlog&id=J-bIR83QypcL_VVLFofkSjqiFs9N_0MXDZ7lb0WPvzw&title=Los+tratamientos+de+FIV+se+mantienen+y+aumenta+la+proporci%C3%B3n+de+nacimientos+por+reproducci%C3%B3n+asistida+en+Espa%C3%B1a

7. Sellers R, Castillo JC, Ten J, Rodríguez A, Ortiz JA, Sellers F, et al. Monozygotic twinning following embryo biopsy at the blastocyst stage. JBRA Assist Reprod. 2020. doi:10.5935/1518-0557.20200069

8. Vlajkovic T, Grigore M, Van Eekelen R, Puscasiu L. Day 5 versus day 3 embryo biopsy for preimplantation genetic testing for monogenic/single gene defects. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editor. Cochrane Database Syst Rev. 24 de noviembre de 2022;2022(11). doi:10.1002/14651858.CD013233.pub2

9. Cohen J, Elsner C, Kort H, Malter H, Massey J, Mayer MP, et al. Impairment of the hatching process following IVF in the human and improvement of implantation by assisting hatching using micromanipulation. Hum Reprod. enero de 1990;5(1):7-13. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a137044

10. Gilchrist RB, Ho TM, De Vos M, Sanchez F, Romero S, Ledger WL, et al. A fresh start for IVM: capacitating the oocyte for development using pre-IVM. Hum Reprod Update. 3 de enero de 2024;30(1):3-25. doi:10.1093/humupd/dmad023

11. Lu M man, Wen Y xing, Liu Y liang, Ding C hui, Zhou C quan, Xu Y wen. Trophectoderm biopsy reduces the level of serum β-human chorionic gonadotropin in early pregnancy. Fertil Steril. octubre de 2020;114(4):801-8. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.05.015

12. Li Y, Wen Q, Liao J, Ma S, Zhang S, Gu Y, et al. Trophectoderm Biopsy Differentially Influences the Level of Serum β-Human Chorionic Gonadotropin With Different Embryonic Trophectoderm Scores in Early Pregnancy From 7847 Single-Blastocyst Transfer Cycles. Front Endocrinol. 18 de febrero de 2022;13:794720. doi:10.3389/fendo.2022.794720

13. Makhijani R, Bartels CB, Godiwala P, Bartolucci A, DiLuigi A, Nulsen J, et al. Impact of trophectoderm biopsy on obstetric and perinatal outcomes following frozen–thawed embryo transfer cycles. Hum Reprod. 25 de enero de 2021;36(2):340-8. doi:10.1093/humrep/deaa316

14. Bay B, Ingerslev HJ, Lemmen JG, Degn B, Rasmussen IA, Kesmodel US. Preimplantation genetic diagnosis: a national multicenter obstetric and neonatal follow-up study. Fertil Steril. noviembre de 2016;106(6):1363-1369.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.07.1092

15. Ji H, Zhang MQ, Zhou Q, Zhang S, Dong L, Li XL, et al. Trophectoderm biopsy is associated with adverse obstetric outcomes rather than neonatal outcomes. BMC Pregnancy Childbirth. 4 de marzo de 2023;23(1):141. doi:10.1186/s12884-023-05466-z

16. Li M, Kort J, Baker VL. Embryo biopsy and perinatal outcomes of singleton pregnancies: an analysis of 16,246 frozen embryo transfer cycles reported in the Society for Assisted Reproductive Technology Clinical Outcomes Reporting System. Am J Obstet Gynecol. mayo de 2021;224(5):500.e1-500.e18. doi:10.1016/j.ajog.2020.10.043

17. Zheng W, Yang C, Yang S, Sun S, Mu M, Rao M, et al. Obstetric and neonatal outcomes of pregnancies resulting from preimplantation genetic testing: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 18 de octubre de 2021;27(6):989-1012. doi:10.1093/humupd/dmab027

18. Awadalla MS, Park KE, Latack KR, McGinnis LK, Ahmady A, Paulson RJ. Influence of Trophectoderm Biopsy Prior to Frozen Blastocyst Transfer on Obstetrical Outcomes. Reprod Sci. diciembre de 2021;28(12):3459-65. doi:10.1007/s43032-021-00552-z

19. Alviggi C, Conforti A, Carbone IF, Borrelli R, De Placido G, Guerriero S. Influence of cryopreservation on perinatal outcome after blastocyst- *vs* cleavage-stage embryo transfer: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. enero de 2018;51(1):54-63. doi:10.1002/uog.18942

20. España lidera los tratamientos de fecundación in vitro que se realizan en Europa. Instituto Bernabeu – Clínicas de reproducción asistida [Internet]. [citado 14 de enero de 2026]. Disponible en: https://www.institutobernabeu.com/es/actualidad/espana-lidera-los-tratamientos-de-fecundacion-in-vitro-que-se-realizan-en-europa/

21. García NC. Reproducción Asistida ORG [Internet]. 2025 [citado 26 de abril de 2026]. ¿Qué es la biopsia embrionaria y cómo se hace paso a paso? Disponible en: https://www.reproduccionasistida.org/biopsia-embrionaria/

22. IVI. IVI [Internet]. 2025 [citado 26 de abril de 2026]. Qué es y en qué consiste una Biopsia Embrionaria. Disponible en: https://ivi.es/blog/como-se-realiza-una-biopsia-embrionaria/

23. Biopsia Embrionaria "Aspectos Técnicos" | Revista Asebir [Internet]. [citado 26 de abril de 2026]. Disponible en: https://revista.asebir.com/biopsia-embrionaria-aspectos-tecnicos/

24. Molina L. ¿Qué es la biopsia embrionaria? Ginemed [Internet]. 19 de mayo de 2025 [citado 26 de abril de 2026]. Disponible en: https://www.ginemed.es/articulos/que-es-biopsia-embrionaria/

25. IVF-Life. Biopsia embrionaria: para qué sirve y cuándo se realiza [Internet]. 2025 [citado 26 de abril de 2026]. Disponible en: https://www.ivf-spain.com/blog/biopsia-embrionaria/

9. Anexos.

9.1. Anexos variables.

Tabla 3. Selección y definición de variables.

Variables Principales	**Tipo de variable**	**Unidades/ Categorías**	**Clasificación**	**Momento de la medida**
Niveles de β-HCG (Beta1)	Cuantitativa continua	mUI/mL	Variable dependiente	11 días post-transferencia
Realización de biopsia	Cualitativa dicotómica (biopsiados/ no biopsiados)	Si/No	Variable independiente	5º Día
Variables secundarias y derivadas	**Tipo de variable**	**Unidades/ Categorías**	**Clasificación**	**Momento de la medida**
Edad de las pacientes	Cuantitativa	Edad de la paciente	Variable de control	En la primera consulta
Presencia de aborto en el primer trimestre	Cualitativa dicotómica	Si o No	Variable de control	Durante el primer trimestre
Niveles de β-hCG (Beta2)	Cuantitativa continua	mUI/mL	Variable dependiente secundaria	Determinación posterior tras Beta1

9.2. Anexos CEI.

TFG022-26_HRJB

INFORME DEL COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACION

Título del proyecto: "Niveles de β-hcg en sangre materna tras la transferencia de embriones biopsiados vs no biopsiados".
Código CEI: TFG022-26_HRJB
Documentos con versiones:
PROTOCOLO Versión 1.0, 22 de enero de 2026
Investigador Principal: MARIA JOSE GOMEZ; JUAN DE MATA DONADO CAMPOS; MARIA DEL PILAR CARDENAS CORBACHO
Servicio: Ginecología
Centro: Hospital Universitario Ruber Juan Bravo
Estudiante:

- MARIA DEL PILAR CARDENAS CORBACHO. Universidad Europea de Madrid.

Este Trabajo de Fin de Grado ha sido evaluado, por procedimiento abreviado, por el Comité de Etica de la Investigación de la Fundación Jiménez Díaz, y se considera que reúne las normas éticas estándar para la realización de este tipo de estudios.

9.3. Anexo. Uso de ChatGPT y otras herramientas de IA.

Declaración sobre el uso de ChatGPT y herramientas de IA.

Yo, M.ª del Pilar Cárdenas Corbacho, estudiante del grado de Medicina, y autora del TFG titulado:
"Niveles de β-hCG en sangre materna tras la transferencia de embriones biopsiados vs no biopsiados: estudio piloto".
Declaro que:

1. **Uso no permitido:**
   - No he utilizado ChatGPT ni otras herramientas de inteligencia artificial para elaborar de forma automática el contenido principal del protocolo.
   - El diseño metodológico, así como la redacción científica del trabajo, son fruto de mi propio esfuerzo académico.
2. **Uso permitido:**
   - Reconozco que he podido emplear ChatGPT y/o herramientas similares exclusivamente como apoyo en:
     - Mejorar la redacción y claridad del texto.
     - Resolución de dudas conceptuales o terminológicas.
3. **Responsabilidad académica:**
   - Soy plenamente responsable de todo el contenido de este protocolo.
   - Garantizo que las ideas, aquí presentados reflejan mi propio trabajo, y que cualquier recurso bibliográfico utilizado ha sido adecuadamente citado siguiendo las normas de la universidad.

En Madrid, a 27 de abril de 2026.