

FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE.

TRABAJO FIN DE MÁSTER.

TÍTULO: ESTUDIO COSTE- EFECTIVIDAD DE DOS TEST DIFERENTES  
PARA DETECCIÓN DEL EMBARAZO.



Alumna: EXPÓSITO GARCÍA, MARTA

Tutora: MACIÁ SOLER, MARIA LORETO

Máster Universitario en Gestión Sanitaria 2019-2020

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS DEL ESTUDIO.....	9
3. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS.....	9
4. DISEÑO Y MÉTODOS.....	10
a. TIPO DE DISEÑO Y ESTUDIO QUE SE UTILIZARÁ .....	10
b. POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO: .....	12
i. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA .....	12
ii. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	12
iii. MÉTODO DE MUESTREO.....	12
iv. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	13
v. PROCEDENCIA DE LOS SUJETOS.....	13
c. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS .....	13
d. VARIABLES.....	14
e. ESTRATEGIA Y DESCRIPCIÓN DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	14
5. CALENDARIO PREVISTO PARA EL ESTUDIO.....	15
6. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS DEL ESTUDIO .....	15
7. PROBLEMAS ÉTICOS: CONSENTIMIENTO INFORMADO, BENEFICIOS POTENCIALES Y PROTECCIÓN DE DATOS .....	15
8. CRONOGRAMA Y ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO.....	17
9. PRESUPUESTO ECONÓMICO .....	17
10. BIBLIOGRAFÍA.....	18

## **PALABRAS CLAVE:**

Gonadotropina coriónica humana;  $\beta$ -hCG; diagnóstico embarazo; gestión económica.

## **1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

La Hormona Gonadotropina Coriónica Humana (hCG) es una pieza clave para conocer el crecimiento temprano del embrión humano ya que el crecimiento y desarrollo durante las primeras etapas tras la implantación es inobservable. La hCG es producida por las células trofoblásticas del embrión temprano y la placenta en desarrollo (1).

La hCG es una hormona glicoproteica sintetizada por los trofoblastos poco tiempo después de producida la implantación del embrión, con un peso molecular (PM) de aproximadamente 37 kDa (2). hCG es miembro de la familia de las hormonas glicoproteicas (GPH), que también comprende LH, FSH y TSH. Todos los GPH son heterodímeros que consisten en una subunidad  $\alpha$  (GPH $\alpha$ ) y una subunidad  $\beta$ . La subunidad  $\alpha$  está formada por 92 aminoácidos y son comunes para las tres GPH, sin embargo, la subunidad  $\beta$  es diferente, confiriéndoles sus características biológicas e inmunológicas distintivas. Además, existen variantes que se diferencian según el grado de glicosilación o el contenido en ácido siálico: por un lado, la forma hiperglicosilada de la hCG (hCG<sub>h</sub>), que es la forma mayoritaria en las etapas tempranas del embarazo y es producida por los citotrofoblastos, y, por otro lado, la forma glicosilada normal, que es producida por los sincitiotrofoblastos en etapas más tardías del embarazo (3,4).

Teniendo en cuenta que la nomenclatura para los ensayos de hCG era confusa, por la falta de estándares apropiados y la expresión de las concentraciones de las diversas formas en unidades no comparables, la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) estableció un grupo de trabajo en 1995 (Tabla 1), donde se consideró que las variantes clínicamente

importantes eran hCG y sus subunidades hCG $\alpha$  y hCG $\beta$ , las formas parcialmente degradadas o melladas de hCG (hCGn) y hCG $\beta$  (hCG $\beta$ n), y el fragmento de núcleo beta (hCG $\beta$ cf) (3).

Tabla 1. Nomenclatura IFCC (Federación Internacional de Química Clínica) para hCG y moléculas relacionadas.

Molécula	Símbolo	Descripción
Gonadotropina coriónica humana, intacta	hCG	hCG desprovisto de formas melladas y subunidades libres
Gonadotropina coriónica humana, mellada	hCGn	hCG parcialmente degradado, falta de enlaces peptídicos en la región hCG $\beta$ -40–50
Gonadotropina coriónica humana, subunidad $\alpha$	hCG $\alpha$	hCG $\alpha$ purificado, dissociado de hCG
Gonadotropina coriónica humana, subunidad $\beta$	hCG $\beta$	hCG $\beta$ purificado, dissociado de hCG
Gonadotropina coriónica humana, subunidad $\beta$ mellada	hCG $\beta$ n	hCG $\beta$ parcialmente degradado, falta de enlaces peptídicos en la región hCG $\beta$ -40–50
Gonadotropina coriónica humana, fragmento de núcleo $\beta$	hCG $\beta$ cf	Residuos hCG $\beta$ -6–40, unidos por enlaces disulfuro a hCG $\beta$ -55–92

Fuente: Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. Hum Reprod Update. 2006; 12 (6): 769-84.

La hCG media su acción a través del receptor HCG/LH, con el fin principal de mantener los niveles de progesterona elevados durante las etapas iniciales del embarazo.

HCG realiza funciones vitales al comienzo del embarazo que incluyen el mantenimiento del cuerpo lúteo y la formación del sincitio placentario (1). Además de su uso para inducir la ovulación en técnicas de reproducción asistida, recientemente se ha descubierto que también mejora la receptividad del endometrio (3). Por tanto, hCG como biomarcador de la salud embrionaria constituye una herramienta para evaluar los efectos de los desafíos endógenos y exógenos en la gestación muy temprana (1), observándose niveles más bajos de hCG y tasas más lentas de aumento de hCG en embarazos ectópicos o en casos de pérdida del embarazo (4).

En resumen, la detección de hCG tiene diversas aplicaciones clínicas no solo en el diagnóstico del embarazo durante el primer trimestre, sino que las determinaciones cuantitativas de varias formas de HCG se utilizan para el diagnóstico y el control de complicaciones del embarazo, como la pérdida temprana del embarazo, el embarazo ectópico y la trisomía fetal 21 (3).

Varias formas de hCG también pueden servir como marcadores de tumores trofoblásticos gestacionales, cáncer testicular y algunos tumores no trofoblásticos. Además, se ha visto como que en algunos tumores se expresa  $\beta$ -hCG, de manera que los anticuerpos  $\beta$ -hCG puede inhibir este efecto (3).

Respecto de los patrones de excreción diaria de hCG, y su variación natural entre los individuos, se han realizado valoraciones para hombres y mujeres no embarazadas en suero y en orina (Tabla 2) (3). Los valores de referencia en suero de hombres y mujeres no embarazadas contienen niveles bajos de hCG y  $\beta$ -hCG que pueden detectarse mediante ensayos sensibles. Los niveles de hCG expresados en UI / l son aproximadamente del 3 al 10% de los de LH, y aumentan después de la menopausia en mujeres y después de los 60 años en hombres, presentando valores de 3 y 5.4 UI / l en mujeres fértiles y posmenopáusicas, respectivamente, mientras que la de los hombres menores y mayores de 60 años oscilan entre 0.7–2.1 UI / l.

Los valores de referencia para diversas formas de hCG en la orina de hombres y mujeres no embarazadas son similares o ligeramente superiores a las del suero. Ello debe tenerse en cuenta cuando los ensayos de hCG que reconocen hCG, hCG $\beta$  y hCG $\beta$ cf juntos se utilizan para medir las concentraciones de

orina, ya que darán valores más altos que los métodos que reconocen solo hCG o hCG y hCG $\beta$  juntos en suero.

Tabla 2. Límites de referencia en suero y orina de la concentración de la hCG, hCGB y hCGcf en mujeres no embarazadas y hombre. Referencia 3.

**Table III.** Upper reference limits for serum and urine concentrations of HCG, HCG $\beta$  and HCG $\beta$ cf in non-pregnant women and in men

	Women 97.5 percentile				Men 97.5 percentile			
	<50 years		≥50 years		<50 years		≥50 years	
	pmol/l	IU/l	pmol/l	IU/l	pmol/l	IU/l	pmol/l	IU/l
<b>Serum</b>								
HCG	8.6	3.0	15.5	5.4	2.1	0.7	6.1	2.1
HCG $\beta$	1.6		2.0		1.9		2.1	
Total HCG	9.0		17.0		3.2		7.1	
<b>Urine</b>								
HCG	8.8	3.1	11.5	4.0	2.9	1.0	8.4	2.9
HCG $\beta$	1.7		4.3		1.3		3.6	
HCG $\beta$ cf	8.1		9.5		6.7		8.5	
Total HCG	13.6		20.4		8.0		21.5	

Fuente: Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. Hum Reprod Update. 2006; 12 (6): 769-84.

Cuando se produce la fecundación y la implantación del blastocito, la hCG sintetizada por las células trofoblásticas, entra en circulación materna, cerca del día 21 de la última menstruación, por tanto, hasta este momento, aún no puede ser detectada ya que su concentración en suero es menor o igual a 5 mUI/ml. Las concentraciones séricas de hCG comienzan a aumentar exponencialmente, 7-10 días después del pico de LH o 4-7 días después de la implantación, duplicando su valor aproximadamente cada 2 días, hasta alcanzar en los días 28 y 35 del ciclo la concentración de 100 mUI/ml (variando de 5 a 450 mUI/ml).

De la 7<sup>a</sup>-10<sup>a</sup> semana de embarazo se alcanzan las concentraciones máximas que van desde 20.000 a 100.000 UI / l. Cerca de la 10a semana de la gestación, los valores están alrededor de 60.000 mUI/ml (variando de 5.000 a

150.000 mUI/ml), Los niveles de hCG disminuyen al cabo de la 13-15 semanas, alcanzando en promedio las 12.000 mUI/ml (variando de 2.000 a 50.000 mUI/ml) con pequeñas variaciones hasta el término ya que pueden volver a sufrir un ligero aumento moderado en la semana 30-33 para volver a disminuir hasta el término (3,4,6).

Como ya se ha comentado, la hCG en muestras de suero y orina constituye un excelente marcador para la confirmación bioquímica del embarazo. La prueba de embarazo se considera una de las pruebas de laboratorio más útiles y confiables disponibles (3).

La detección de la hCG puede realizarse tanto por métodos cualitativos como cuantitativos (3,6).

- Los métodos cualitativos son los más rápidos, sencillos y económicos y permiten el diagnóstico del embarazo. Se realizan con una muestra de orina mayoritariamente, aunque también puede realizarse con plasma o sangre.
- Los métodos cuantitativos son adecuados, por un lado, para el seguimiento del embarazo, la detección de embarazos ectópicos y las amenazas de aborto y, por otro lado, para el seguimiento de la evolución de diferentes tumores de células germinales sean de testículo o de ovario. Esta prueba se determina en suero.

Uno de los requisitos que deben cumplir estos métodos es el uso de anticuerpos monoclonales frente a la subunidad beta de la hCG para asegurar una alta sensibilidad y reproducibilidad. Otras condiciones que debe seguir un ensayo de detección de hCG es ser específico (diferenciar hCG de otros componentes como Hormona Luteinizante o Foliculoestimulante), sensible (detectar pequeñas concentraciones), preciso (reproducible) y que sea de fácil y rápido uso (5).

Actualmente, la mayoría de las pruebas de embarazo semicuantitativas se basan en la inmunocromatografía y tienen una sensibilidad de 25 a 50 UI / l. Sin embargo, algunos son más sensibles, ya que detectan hCG a

concentraciones  $<10$  UI / l, mientras que el límite de detección de otras pruebas de embarazo está en el rango de 100 a 200 UI / l (3).

Cuanto más sensible es una prueba, antes detecta un embarazo, pero debido a que la hCG se puede encontrar en suero y orina a concentraciones de hasta 10-15 UI / l en mujeres no embarazadas, un límite de detección de alrededor de 25 UI / l se considera óptimo (3).

Respecto a las concentraciones de hCG en el día de la detección o el cambio incremental en la concentración (6) no encuentra diferencias significativas en suero o en orina.

A pesar de estos hallazgos, muchos facultativos de la salud aún no confían en esta prueba cualitativa por lo que siguen demandando al laboratorio clínico la prueba cuantitativa que es más costosa (en tiempo y dinero). Es por ello por lo que se plantea en este estudio la realización de una investigación profunda sobre la fiabilidad de la prueba de la  $\beta$ -hCG cualitativa y el coste que se podría ahorrar para el sistema sanitario.

En el 2007 se realizó un estudio en el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá de Argentina (5). El objetivo fue demostrar la concordancia de valores de los niveles de hCG en muestras de orina (método cualitativo) y suero (método cuantitativo) tomadas simultáneamente a 60 mujeres. Se consideró un resultado positivo cuando los valores se encontraban por encima de 25 mu/ml, negativo menor a 5 mu/ml y "borderline" entre 5 y 25 mu/ml. Como resultado, 48 de estas pacientes tuvieron un resultado positivo en ambos métodos, 10 tuvieron un resultado negativo en ambos métodos, mientras que las 2 pacientes restantes, tenían valores de hCG en el borderline en el método cuantitativo y negativo en el test cualitativo. Estas últimas se repitieron 48 horas después, siendo el resultado positivo. Se concluye que para la confirmación del embarazo es suficiente con un resultado positivo en una muestra de orina recogida adecuadamente y, en caso de duda, se debe confirmar el resultado repitiendo la prueba 48 horas después. En este mismo estudio, se estima que el coste de la realización de una prueba cuantitativa en suero es 10 veces superior a una prueba cualitativa en orina.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS DEL ESTUDIO.**

En este trabajo se plantea como hipótesis que no existen diferencias significativas entre los resultados de las pruebas cualitativas en orina y cuantitativas en suero para la detección de la  $\beta$ -hCG en el embarazo, siendo el coste significativamente diferente.

El objetivo general es analizar la fiabilidad de la prueba de la  $\beta$ -hCG cualitativa. Como objetivos específicos se plantean los siguientes:

- Analizar el número de peticiones solicitadas para la determinación de  $\beta$ -hCG en el embarazo.
- Analizar el tipo de prueba solicitada.
- Evaluar el diagnóstico principal.
- Relacionar el tipo de prueba solicitada (cualitativo y/o cuantitativo) con el diagnóstico principal.
- Valorar el número de peticiones para la detección del embarazo y el tipo de prueba (cuantitativa y/o cualitativa) demandada por el médico.
- Comparar los resultados de los métodos cualitativos y cuantitativos
- Determinar los costes sanitarios derivados de la utilización de cada método y su comparación.

## **3. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS.**

Los resultados obtenidos en este estudio podrían reducir los costes derivados de la petición por parte de los médicos al laboratorio de pruebas con elevado coste.

## 4. DISEÑO Y MÉTODOS

### a. TIPO DE DISEÑO Y ESTUDIO QUE SE UTILIZARÁ

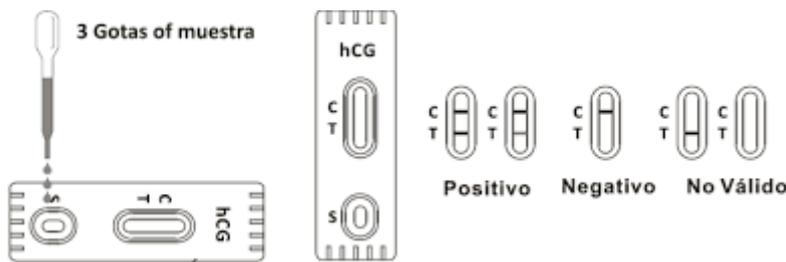
Se realizará un estudio analítico observacional, prospectivo basado en datos de registro informático sobre un corte transversal de población durante el periodo de tiempo entre abril a noviembre de 2021.

#### **Método de procesado de muestras**

Las muestras serán analizadas inmediatamente después de su extracción o recolección y tras ser recibidas en el laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (HUVA). Los volúmenes de suero y orina obtenidos deberán ser suficientes para la realización de los dos ensayos analíticos (cualitativo y cuantitativo). Los técnicos de laboratorio encargados del procesamiento de estas muestras desconocen el estado clínico de las pacientes.

Por un lado, la prueba de embarazo en orina por el método cualitativo se basa en un inmunoensayo cromatográfico rápido. El test cualitativo tiene una sensibilidad de 10 mui/ml y una duración total de 3 minutos. La prueba utiliza dos líneas para indicar el resultado, siendo una de ellas de control. La línea de control está compuesta por anticuerpos policlonales, mientras que la línea de prueba utiliza una combinación de anticuerpos que incluyen un anticuerpo monoclonal  $\beta$ -hCG para detectar selectivamente niveles elevados de  $\beta$ -hCG. El ensayo se realiza añadiendo tres gotas de la muestra en la placa y observando la formación de líneas coloreadas. La muestra migra por acción capilar por la membrana para reaccionar con el conjugado de color. Las muestras positivas reaccionan con el conjugado de color del anticuerpo específico anti-hCG para formar una línea de color en la zona de la línea de la prueba de la membrana. La ausencia de esta línea de color sugiere un resultado negativo. Como control del procedimiento, debe aparecer una línea de color en la zona de la línea de control, si la prueba se ha realizado correctamente. Figura 1.

Figura 1. Prueba cualitativa de embarazo en placa



Por otro lado, la prueba de embarazo en suero por el método cuantitativo se realiza por inmunoanálisis mediante la técnica sándwich. En este método, el límite de detección es de 0,1 UI/l y una duración total de 18 minutos. El análisis se realiza siguiendo varios pasos. En primer lugar, durante la primera incubación, 10  $\mu$ L de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti- $\beta$ hCG y un anticuerpo monoclonal anti- $\beta$ hCG libre marcado con quelato de rutenio forman un complejo sándwich. En una segunda incubación, después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina. La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador. Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración y una curva proporcionada.

**b. POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO:**

**i. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA**

La población de estudio estará formada por aquellas pacientes a los que se les solicite la prueba de la  $\beta$ -hCG en el HUVA por parte del médico facultativo.

**ii. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Se incluirá a todas los pacientes con historia clínica a los que su médico le ha solicitado la prueba  $\beta$ -hCG cualitativa y/o cuantitativa de manera consecutiva, durante el periodo de captación de sujetos indicado en el estudio que firmen el consentimiento informado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes varones.
- Mujeres que no tengan historia clínica informatizada.
- Mujeres que solo hayan realizado la prueba cuantitativa, de manera que no se disponga de la muestra para realizar la prueba cuantitativa y realizar la correcta comparación de resultados.
- Muestras de sangre lipémicas, hemolizadas o ictéricas.
- Muestras de orina con restos de sangre o precipitados.

**iii. MÉTODO DE MUESTREO.**

Método no probabilístico consecutivo en el que se incluirán a las pacientes que cumplan los criterios de inclusión durante el tiempo que dure el estudio y que hayan firmado el consentimiento informado.

#### **iv. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

En la ciudad de Murcia, según el Instituto Nacional de Estadística (INE), la población de mujeres en edad fértil (15 a 44 años) es de 223.181 mujeres. Considerando un margen de error del 5%, un nivel de confianza del 95% y una heterogeneidad del 50%, el tamaño de la muestra es de 384 mujeres. Teniendo en cuenta una posible pérdida del 10% se necesitará 423 sujetos.

Se estima que al día acuden al HUVA a realizarse la prueba de  $\beta$ -hCG (cualitativa o cuantitativa) alrededor de 10 pacientes. Para cumplir con el tamaño mínimo de la muestra, se necesitarán entre 3 y 4 meses, por lo que la recolección de muestras se realizara en aproximadamente 4 meses.

#### **v. PROCEDENCIA DE LOS SUJETOS.**

La muestra estará formada por todas las mujeres a las que se le solicita la prueba de  $\beta$ -hCG para la detección del embarazo durante el periodo de abril a noviembre de 2021 en el servicio de Análisis Clínicos del HUVA.

#### **c. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS**

En el momento que el médico facultativo realiza la petición de la prueba  $\beta$ -hCG, ésta petición la ve el investigador principal a través del programa informático del hospital correspondiente. La base de datos electrónica recoge a todas las pacientes de la región, incluyendo sus historias clínicas, resultados analíticos, farmacoterapia, etc. De esta forma, se podrá conocer en detalle el diagnóstico principal y todas las analíticas pedidas para cada paciente, junto con la evolución del valor de  $\beta$ -hCG de cada paciente.

Todos los datos recogidos serán incluidos en un cuaderno de recogida de datos y en una base de datos en Microsoft Excel donde se agruparán a todas las pacientes con petición de la  $\beta$ -hCG cualitativa y/o cuantitativa con el diagnóstico principal.

Las pacientes se clasifican en función de la unidad de hospitalización, el diagnóstico principal y el tipo de prueba solicitada (cualitativo, cuantitativo o ambas).

A todas las pacientes con petición de la  $\beta$ -hCG cuantitativa, el facultativo responsable de la investigación añadirá la prueba cualitativa para realizar la correcta comparación de resultados. Esta prueba se añadirá en el momento que el facultativo reciba la petición de realizar el análisis, de manera que la paciente aún no habrá abandonado el hospital y se podrá añadir la prueba cualitativa si fuera necesario.

Una vez se obtengan todos los resultados de las pruebas y el diagnóstico principal, siguiendo los criterios establecidos por Sturgeon CM et al. (7), se clasifica como apropiada o inapropiada la petición de la prueba diagnóstica.

El análisis que se utilizará en este estudio será un análisis coste-beneficio (ACB) en que los resultados se valoran en unidades monetarias.

#### **d. VARIABLES**

La principal variable es evaluar la existencia o ausencia de errores de petición de la prueba  $\beta$ -hCG y el grado de petición inapropiada y su relación con el diagnóstico.

Para cada una de las pacientes se detallarán aspectos como la unidad de hospitalización, diagnóstico principal, tipo de prueba solicitada (cualitativa, cuantitativa o ambas).

#### **e. ESTRATEGIA Y DESCRIPCIÓN DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.**

Para llevar a cabo la búsqueda del tema de estudio se ha usado la base bibliográfica PUBMED, realizando una pregunta en formato PIR (Población, Intervención, Resultado) donde la Población eran las mujeres embarazadas, la

Intervención el Análisis  $\beta$ -hCG en orina y suero y el Resultado la fiabilidad del método.

## **5. CALENDARIO PREVISTO PARA EL ESTUDIO.**

El estudio se realizará durante el año 2021, según el cronograma indicado en el apartado 8.

## **6. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS DEL ESTUDIO**

- En valores límite de  $\beta$ -hCG dependen del laboratorio y del tipo de método usado para su determinación, por lo que el resultado podría variar ligeramente.
- La representación de las unidades hospitalarias puede ser mínima. Aun así, el objetivo del estudio es establecer la fiabilidad de la prueba con el objetivo de reducir costes respecto de otros métodos utilizados.
- El tamaño de la muestra

## **7. PROBLEMAS ÉTICOS: CONSENTIMIENTO INFORMADO, BENEFICIOS POTENCIALES Y PROTECCIÓN DE DATOS**

La presente investigación se realizará bajo el compromiso del cumplimiento de las normas éticas de investigación y de los requerimientos legales necesarios para poder llevar a cabo este tipo de estudios.

Se trata de un estudio observacional, donde se obtiene información sociodemográfica, los parámetros clínicos relacionados con la IR y el tratamiento seguido antes y después de la intervención farmacéutica. Por ello, este tipo de estudios quedan excluidos de la Ley 14/2007.

De acuerdo a la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, el Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal, así como toda la normativa aplicable a esta materia), se garantizará la confidencialidad de los datos de carácter personal facilitados por los pacientes y su tratamiento automatizado.

El estudio se realizará en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki (Seúl, octubre 2008) y con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) emitidas por el grupo de trabajo sobre Eficacia de Sustancias Medicinales de la Comunidad Económica Europea (1990); se atenderá a lo dispuesto en el Convenio de Oviedo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respeto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997, ratificado con su publicación en el BOE el 20 de octubre de 1999.

Siguiendo a la normativa legal vigente, previo inicio del estudio se comunicará tanto a la Comisión de Investigación del hospital correspondiente el protocolo del estudio como a la Dirección Médica del hospital, con el fin de obtener el permiso para acceder y utilizar las Historias Clínicas, así como a la Dirección Médica de dicho hospital para su aprobación.

Por otro lado, todas las mujeres a las que se le realice el estudio firmarán la hoja correspondiente al consentimiento informado.

## 8. CRONOGRAMA Y ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO.

	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Revisión bibliográfica	■	■										
Desarrollo marco teórico		■	■									
Adiestramiento personal				■								
Recolección datos					■	■	■	■				
Procesamiento datos							■	■	■	■	■	
Análisis resultados								■	■	■	■	
Informe final										■	■	■

## 9. PRESUPUESTO ECONÓMICO

El estudio se desarrollará utilizando los recursos disponibles para llevar a cabo la práctica clínica habitual. Sin embargo, se estiman los siguientes gastos fundamentales:

CONCEPTO	CUANTÍA
Gastos estadísticos (análisis de datos)	1000 euros
Presentación de resultados en congresos	3000 euros
Publicación de resultados en revistas	1500 euros
Realización de pruebas adicionales	3000 euros

## 10. BIBLIOGRAFÍA.

1. Nepomnaschy PA, Weinberg CR, Wilcox AJ, Baird DD. Urinary hCG patterns during the week following implantation. *Hum Reprod.* 2008; 23 (2): 271-7.
2. Lee JK, Oh MJ, Shin JS, Lee KJ, Nam JH, Cha JH, et al. Clinical effectiveness of urinary human chorionic gonadotropin related protein (hCGRP) quantification for diagnosis of ectopic pregnancy. *J Korean Med Sci.* 2005; 20 (3): 461-7.
3. Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum Reprod Update.* 2006; 12 (6): 769-84.
4. McChesney R, Wilcox AJ, O'Connor JF, Weinberg CR, Baird DD, Schlatterer JP, et al. Intact HCG, free HCG beta subunit and HCG beta core fragment: longitudinal patterns in urine during early pregnancy. *Hum Reprod.* 2005; 20 (4): 928-35.
5. Lohstroh PN, Overstreet JW, Stewart DR, Nakajima ST, Cragun JR, Boyers SP, et al. Secretion and excretion of human chorionic gonadotropin during early pregnancy. *Fertil Steril.* 2005; 83 (4): 1000-11.
6. Briozzo G, Perego MD, Moiron M. Uso adecuado del ensayo de gonadotropina coriónica humana en el diagnóstico de embarazo. ¿Sangre u orina? *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá* [Internet]. 2007 [Consultado 8 Feb 2020]; 26 (2): 79-83. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91226206>
7. Sturgeon CM, McAllister EJ. Analysis of hCG: clinical applications and assay requirements. *Ann Clin Biochem.* 1998;35(Pt4):460-91.