

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

en

Biología y Tecnología Aplicada a la Reproducción Humana Asistida

Descripción de los resultados reproductivos en pacientes con fallos de inseminación

Autor: Belén Rubio Nicolás

Tutor: Beatriz Amorocho Llanos

Alcobendas, Septiembre 2022

Resumen	2
Introducción	3
Objetivos.....	11
Material y métodos	12
Diseño del estudio	12
Periodo del estudio y contexto	12
Población de referencia	12
Criterios de selección.....	13
Criterios de inclusión.....	13
Criterios de exclusión	13
Tamaño muestral y potencia del estudio	13
Análisis estadístico.....	14
Análisis descriptivo.....	14
Análisis de homogeneidad.....	14
Evaluación de los objetivos	15
Aspectos éticos.....	15
Resultados.....	15
Discusión.....	30
Conclusiones.....	32
Agradecimientos	32
Bibliografía.....	33
ANEXOS.....	35

Resumen

La infertilidad supone actualmente un problema social y médico. Muchos pacientes con fallos de Inseminación Artificial Homóloga (IAH) o con semen de Donante (IAD) a menudo, recurren a tratamientos de Fecundación *In Vitro* o de Inyección Intracitoplasmática de espermatozoides.

El objetivo de este estudio fue describir los resultados reproductivos de pacientes con fallos de IAH (grupo 1) e IAD (grupo 2) en función de las tasas de implantación de cada tratamiento de reproducción asistida según la técnica utilizada. El grupo 1 compuesto por 157 pacientes (con edad media de $32,8 \pm 2,84$ años), y una media de $2,27 \pm 1,05$ intentos de IAH; se recuperaron 2069 ovocitos, transfiriéndose un total de 263 embriones (el 51,60% en día 3 y el 48,40% en día 5), lográndose una tasa de fecundación del 72,2%, de gestación del 58,60%; de implantación del 59,69%, y RNV del 48,40%. De las 157 pacientes, a 6 se les realizó un DPI (biopsiando un total de 28 embriones), los cuales fueron transferidos en día 5/6 de desarrollo. Siguiendo la misma metodología, el grupo 2 compuesto por 29 pacientes con una edad media de $34,14 \pm 2,47$ años, y una media de intentos de IAD de $2,38 \pm 1,08$, se consiguieron 331 ovocitos, de los cuales se transfirieron un total de 44 embriones (el 31,00% fueron transferidos en día 3 y el 61,00% en día 5), con una tasa de fecundación del 73,1%, de gestación del 72,40%, de implantación del 50%, y tasa de RNV del 55,20%. Ninguna paciente presentaba DPI. Igualmente, los datos obtenidos de ambos grupos se analizaron estadísticamente para valorar la distribución, normalidad (p-valor $<0,05$), correlación (p-valor $<0,05$) y homogeneidad (p-valor $<0,05$). Por lo que, se concluye que es una buena opción recurrir a los tratamientos de FIV, ICSI y/o FIV/ICSI cuando hay un fallo de inseminación artificial.

Palabras clave: Fallo de inseminación artificial, FIV, ICSI, tasa de implantación.

Introducción

En la actualidad, la infertilidad es un gran problema social y médico, para el cual se aplican las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA). Además, la incidencia de la infertilidad ha presentado un aumento significativo debido a diversos factores como la presión social, matrimonio más tardío, economía, edad de la mujer, infecciones pélvicas, dieta, obesidad y contaminación (1). Adicionalmente, casi un 30% de los casos de infertilidad se deben a dos o más factores. Concretamente, ciertos estudios realizados de gran alcance manifiestan que prácticamente la mitad de todas las causas de infertilidad provienen de factores femeninos, de igual modo, del 20 al 30% se debe a factores masculinos, y el resto a factores mixtos, es decir, a factores que involucran a ambos sexos (2,3).

El tratamiento de primera elección suele ser la Inseminación Artificial (IA), la cual consiste en depositar de forma no natural la muestra de semen previamente capacitada en el aparato reproductor femenino, incrementando así el potencial de los gametos masculinos, y, consecuentemente, las posibilidades de fecundar al óvulo. La inseminación artificial es de las primeras técnicas utilizadas en el campo de la Reproducción Asistida, la cual se realiza con semen Homólogo (IAH) o de Donante (IAD), tratándose de una técnica más sencilla y económica que las técnicas de fecundación *in vitro*, evitando la punción folicular. La Inseminación Intrauterina (IIU) es un método no invasivo utilizado de forma común en la reproducción asistida dirigida para pacientes con infertilidad leve por factor masculino (como problemas de eyaculación), infertilidad inexplicable, anovulación, vaginismo, factor cervical alterado, endometriosis grado I y II e infertilidad inexplicable, factor inmunológico, o requerimiento de uso de semen de donante (4) con tasas de embarazo clínico por ciclo que varían del 10 al 20%; sin embargo, tiene un uso limitado en pacientes con endometriosis grave, infertilidad por factor masculino grave, infertilidad por factor tubárico y edad materna avanzada ≥ 35 años (5).

No obstante, muchos pacientes no logran resultados después del tratamiento IAH/IAD, por lo que se recurre a FIV/ICSI (Fecundación *in vitro*/Inyección intracitoplasmática de espermatozoides); En el estudio publicado por Allahbadia (5) proponen seguir con el tratamiento de IA hasta 4/6 ciclos fallidos con mujeres menores de 35 años antes de

considerar otro tratamiento de reproducción asistida, presentando una tasa media de gestación por ciclo de IA de 5,6%, el primer ciclo presenta una tasa de gestación del 7,4%, y 4,4% en el quinto ciclo.

Por ello, a posteriori, cuando ocurren fallos repetidos de inseminación artificial, entendiéndose fallo de IA como la no gestación tras máximo 4 inseminaciones en la mujer, se recurre a la realización de las técnicas de FIV/ICSI.

La fecundación *in vitro* se practica de manera rutinaria en los laboratorios de reproducción asistida donde se posibilita la unión entre los gametos masculino y femenino en el laboratorio, basada en la coincubación de los gametos masculinos y femenino, con el fin de obtener embriones y transferirlos al útero materno. La FIV convencional está indicada en casos de patología tubárica, fallo de IA homóloga o heteróloga, disfunción ovárica, endometriosis y esterilidad de origen desconocida, y factor masculino (6).

La microinyección intracitoplasmática de espermatozoides consiste en la introducción de un espermatozoide mediante la microinyección en el interior de un ovocito maduro. Las indicaciones para la utilización de esta técnica son: fecundación nula o deficiente en dos ciclos de FIV, espermatozoides extraídos del epidídimo/testículo de pacientes azoospermicos, globozoospermia, espermatozoides inmóviles, espermatozoides criopreservados con escasa supervivencia y diagnóstico genético preimplantacional (7). Asimismo, la ICSI es usada para casos de bajo rendimiento de ovocitos, número de ovocitos limitados para inseminar (8), fecundar ovocitos previamente criopreservados (9) y evitar la poliespermia.

Cabe destacar que en el estudio de Borini et al. (10) se evalúa la eficiencia de la técnica de FIV en comparación con ICSI, donde no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las tasas de embarazo (grupo de FIV:25,5% vs el grupo de ICSI:21,4%), tasas de implantación (15,9% vs 13,1%, respectivamente) y aborto espontáneo (17,9% vs 26,3%, respectivamente), por lo que se concluye que las dos técnicas son equivalentes. De forma contraria, en el estudio de Bungum et al. (11) se observa una tasa de fecundación en ovocitos inseminados significativamente mejor después de ICSI en comparación con FIV (66,7% vs 44,4%, respectivamente), y se

determina un fracaso total de la fecundación después del tratamiento con ICSI y FIV en 4,4% y 25 % de los ciclos, respectivamente.

Los estudios científicos publicados acerca de ambas técnicas son muy numerosos, sin embargo, dada la variabilidad de la etiología de los pacientes, tipo de estimulación ovárica, características seminales, localización uterina de la inseminación (intracervical, es decir en el cérvix o intrauterina, en el útero), técnica de capacitación seminal, número de tratamientos previos, resulta difícil establecer conclusiones claras.

Asimismo, dado que no se disponen de datos de la comunidad científica del análisis de los resultados después de fallos de inseminación artificial asociados a su respuesta ovárica, que posteriormente recurren a técnicas de fecundación *in vitro*, surge la idea de analizar de forma retrospectiva y descriptiva los resultados de las pacientes que acuden a técnicas de FIV e ICSI tras fallos de inseminación artificial.

Con arreglo a la literatura publicada, son escasas las publicaciones relacionadas con el tema propuesto, pero podemos destacar los estudios de Ruiz et al. (12) cuyo objetivo es determinar qué técnica de inseminación es óptima en pacientes sometidas a FIV/ICSI tras fracaso de IIU, se concluye que las parejas con infertilidad inexplicable y endometriosis leve que no consiguen tener un Recién Nacido Vivo (RNV) con IIU y son sometidas a FIV tienen un 11,4 % de riesgo de fracasar; este porcentaje se puede superar fácilmente mediante el uso de ICSI en algunos ovocitos. La ICSI, sin embargo, no dio resultados superiores a la FIV como técnica de inseminación en la mayoría de los casos.

El estudio de De Sutter et al. (13) compara los resultados de embarazo obtenidos después de la inseminación intrauterina (IIU) y FIV (para ello estudian 126 gestaciones en cada una de las dos técnicas), Este estudio de casos y controles no muestra diferentes resultados de embarazo después de la FIV y la IIU, por lo que se discute si los bajos resultados de la FIV en comparación con las concepciones espontáneas se deben a la propia técnica utilizada o a las características de los pacientes; no se obtienen diferencias significativas entre ambas técnicas, por lo que se sugiere que los resultados dependen de las características específicas de los pacientes. Cabe resaltar que la edad media de las madres en el grupo de IIU fue de $30,3 \pm 3,6$ años, y la de FIV fue de $31,7 \pm 1,8$ años; el porcentaje de madres con edad superior a 35 años es del 10,8% en el grupo de IIU y del 18,4% del

grupo de FIV. Las variables del resultado por el cual se determina que no existe diferencia significativa entre las técnicas IIU y FIV son la duración del embarazo (271.9 ± 15.5 días en IIU, y en FIV se obtiene 272.8 ± 25.0 días, con un p-valor de 0,402), el peso al nacer (en IIU 3157 ± 670 gramos y en FIV 3140 ± 633 gramos, con un p-valor de 0,552), las tasas de cesárea (27.8% en IIU y 21% en FIV, con un p-valor de 0,256), las tasas de contracción prematura (16,7% en IIU y 15,8 en FIV, con un p-valor de 0,886), el ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (19,4% en IIU y en FIV 12,8%, con un p-valor 0,151), y la hipertensión materna (9,5% en IIU y en FIV 15,1%, con $p= 0,263$). Cabe destacar, también el estudio de Gil Raga et al. (14) en el que se analizan los resultados obtenidos de ciclos de FIV e ICSI en parejas que no lograron concepción tras 4 ciclos de inseminación artificial; obtuvieron un fallo de fecundación del 38% en ovocitos tratados con FIV, por lo que se plantean la indicación de realizar ICSI en parejas con esterilidad desconocida y 4 fallos de IA.

Las tasas de éxito de cada tratamiento podrían variar en función de ciertas variables, como la edad de la paciente, el valor de la hormona Anti-mülleriana basal (ng/mL) (AMH), el número de ovocitos maduros, y la calidad del embrión según la clasificación de la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR). En el estudio de Zhang et al. (15) cuyo objetivo es determinar los efectos de la edad y el nivel sérico de hormona antimülleriana (AMH) en los resultados de FIV (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados del estudio de Zhang et al. (15) según edad y nivel de AMH.

	Edad <35 años			Edad \geq 35 años		
	AMH baja (n=1819)	AMH normal (n=3642)	AMH elevada (n=1822)	AMH baja (n=537)	AMH normal (n=1074)	AMH elevada (n=537)
Rango de AMH (ng/ml)	0,01-1,32	1,32-3,99	3,99-22,05	<0,01-0,6	0,63-2,41	2,41-22,05
Ovocitos recuperados \pm sd	9,15 \pm 5,09	13,13 \pm 5,49	16,04 \pm 6,44	4,53 \pm 3,25	8,45 \pm 4,39	12,91 \pm 5,73
Tasa de embarazo clínico (%)	58,01	62,90	66,33	33,90	41,45	49,44

Tasa acumulada de embarazo clínico (%)	65,37	78,31	83,15	30,73	49,07	66,11
Tasa RNV (%)	48,52	54,65	56,68	20,34	32,46	37,45
Tasa acumulada RNV (%)	65,37	69,99	72,99	20,11	39,29	52,89

Por lo que se observa que las mujeres jóvenes (menores de 35 años) tienen mejores resultados de embarazo después de FIV que las mujeres de mayor edad, es decir, con una reserva ovárica deficiente, las mujeres menores de 35 años tienen resultados más favorables en comparación con mujeres de mayor edad, por lo que un nivel elevado de AMH podría no mejorar los resultados por transferencia de las mujeres de mayor edad, pero, si podría mejorar los resultados acumulativos en las transferencias de embriones.

Cabe destacar que, en 2016, el grupo colaborativo POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number), se ha enfocado específicamente en el diagnóstico y manejo de pacientes de bajo pronóstico. Para ello se planteó una nueva forma métrica de éxito en Tratamientos de Reproducción Asistida (TRA), en relación con la capacidad de adquirir ovocitos, paso imprescindible para lograr al menos un blastocisto euploide y así, lograr la transferencia (16). Igualmente, el estudio de Esteves et al. (17) desarrolla también un modelo para predecir el número mínimo de ovocitos maduros necesarios para conseguir al menos un blastocisto euploide para la futura transferencia en FIV/ICSI; para llevar a cabo este modelo predictivo, se hizo uso de método adaptativo LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) para la selección de las variables y una distribución binomial negativa para modelar el número de blastocistos euploides; el modelo ajustado obtuvo la edad de la mujer, la fuente del esperma utilizado en ICSI y el número de ovocitos maduros (en metafase II) como predictores. El modelo predictivo final se desarrolla mediante el análisis de regresión logística, Asimismo, desarrolla una calculadora, con el objetivo de hacer dos tipos de predicciones de forma automática; en una de ellas, se hace uso de la información previa al tratamiento, para así, estimar la cantidad mínima de ovocitos maduros para alcanzar ≥ 1

blastocisto euploide; y, la otra, se basa en evaluar las posibilidades de obtener un blastocisto euploide haciendo uso de esa cohorte de ovocitos en FIV/ICSI. Los pacientes de este estudio retrospectivo se sometieron a un primer ciclo de FIV/ICSI y con intención de someterse a una biopsia de trofoectodermo para realizar un diagnóstico genético preimplantacional de aneuploidía (siendo los motivos edad materna avanzada, infertilidad grave por factor masculino, aborto espontáneo recurrente, fallo de implantación recurrente, o como preocupación por el estado de euploidía de sus embriones). La aneuploidía es la anomalía cromosómica más común y el de mayor importancia clínica; consiste en la pérdida o ganancia de uno o más cromosomas.

Particularmente, la selección de embriones es una labor compleja y en cierta medida subjetiva; y un paso crucial en el proceso de fecundación *in vitro*. Actualmente, esta selección se basa principalmente en sus características morfológicas. Por ello, se creó un criterio unificado, el protocolo ASEBIR, en el cual se clasifican los embriones en una escala categórica (A, B, C, D) utilizando para ello criterios morfológicos en día 2 y día 3 (Tabla 2) y en día 5/6 de desarrollo embrionario (Tabla 3). Una evaluación adecuada de la viabilidad y la calidad embrionaria desempeña un papel fundamental para establecer el éxito de un tratamiento de fecundación *in vitro* (FIV) (18).

Tabla 2. Clasificación ASEBIR de la calidad embrionaria en D+2 y D+3 (19).

Grado A	Embrión de óptima calidad con máxima capacidad de implantación
Grado B	Embrión de buena calidad con elevada capacidad de implantación
Grado C	Embrión regular con una probabilidad de implantación media
Grado D	Embrión de mala calidad con una probabilidad de implantación baja

Tabla 3. Clasificación ASEBIR de la calidad embrionaria en D5/6 (19).

Categoría	Masa Celular interna (MCI)		Trofoectodermo (TE)
	Tamaño MCI (μm^2)	Cohesión	Descripción
A	3800-1900	Compacta	Homogéneo, cohesionado, muchas células
B	38000-1900	No compacta	Homogéneo; menos células
C	1900	Indiferente	Pocas células
D	Signos degeneración	Indiferente	Signos de degeneración
Excluidos	Degenerados	Indiferente	Degenerado

Hoy en día, se hace uso de la herramienta Time Lapse, a través del estudio de la cinética embrionaria, permite una monitorización continua del momento de los eventos (como la aparición del segundo corpúsculo polar, la aparición y desaparición de los pronúcleos, las divisiones celulares, el inicio de la compactación, la aparición del blastocele, procesos de expansión, tiempo de extrusión) y la duración del ciclo celular en las particulares etapas del desarrollo embrionario. Igualmente, esta tecnología ofrece otras ventajas frente al sistema convencional (visualización a través del microscopio invertido), como el mantenimiento de condiciones óptimas de cultivo (pH, temperatura, humedad, CO₂ y O₂) en el transcurso del desarrollo embrionario, y proporciona una información objetiva y precisa. Por otra parte, una vez han sido detectados los momentos clave de cada evento celular/embrionario, el sistema Time Lapse es capaz de confeccionar modelos matemáticos, capacitados para predecir el éxito del ciclo; llamados algoritmos de selección embrionaria (ESA), como, por ejemplo, aparición y desaparición del halo citoplasmático, aparición del halo y desaparición de los pronúcleos, primera evidencia de compactación entre otros. Estos algoritmos de selección embrionaria de los marcadores cinéticos utilizados como predictores de los resultados de FIV/ICSI se han convertido en una de las estrategias de la evaluación embrionaria, con el objetivo de aumentar el éxito clínico. No obstante, ninguno de ellos se ha establecido como un estándar internacional (18,20).

En base a lo anteriormente mencionado, la realización de este estudio retrospectivo nos ayudará a analizar descriptivamente los resultados reproductivos de pacientes con fallos de inseminación artificial homóloga (grupo 1) y de donante (grupo 2) en función de las tasas de implantación de cada TRA según la técnica aplicada y, por consiguiente, el posterior uso de las técnicas de fecundación *in vitro* de acuerdo con la técnica utilizada, bien sea la fecundación *in vitro* convencional o inyección intracitoplasmática del espermatozoide, distinguiendo en el caso de ICSI los ciclos de ovocitos frescos de aquellos vitrificados, FIV/ICSI y Diagnóstico genético preimplantacional (DGP): puesto que uno de los motivos de los fallos de IA podría ir asociado a la calidad del gameto femenino; y analizar las tasas de fecundación, gestación clínica, aborto clínico y RNV en los mismos grupos de estudio. En la Figura 1 se observa el esquema anteriormente

explicado del estudio para el grupo 1, e, igualmente, la Figura 2 para el grupo 2. Al ser un estudio descriptivo, no se realizará ninguna comparación entre los grupos de estudio.

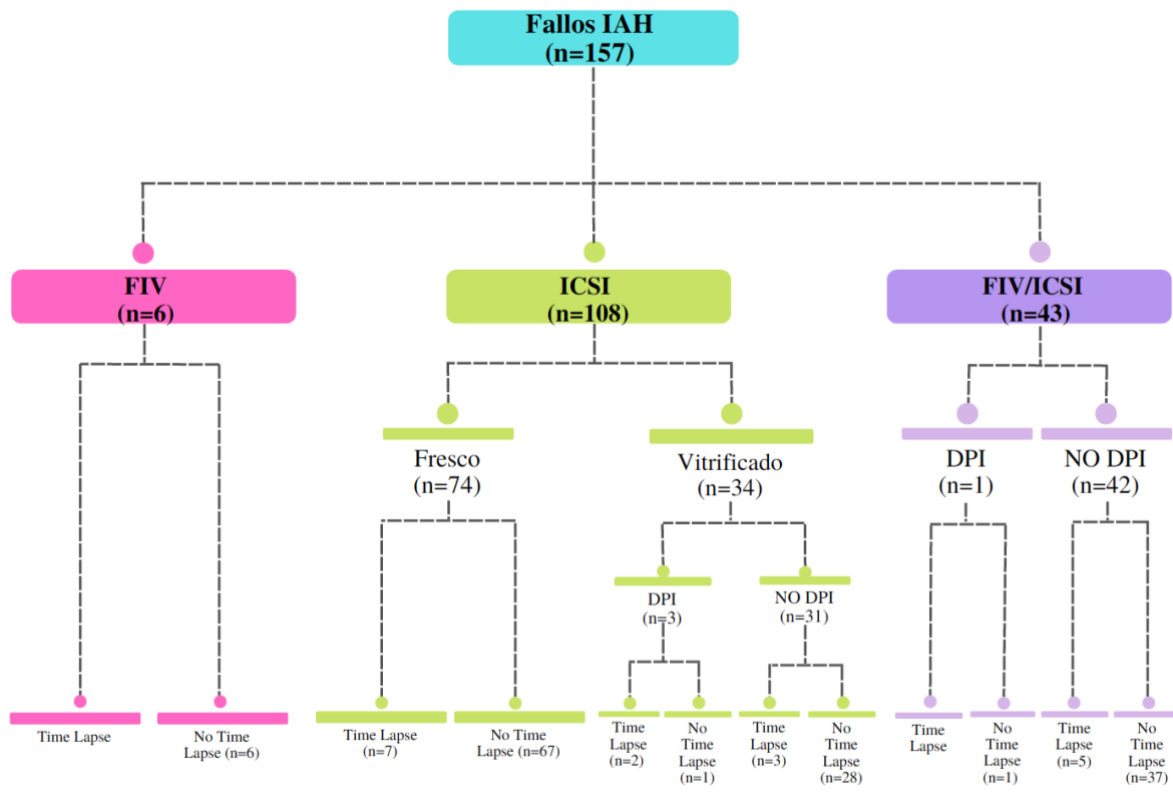


Figura 1. Esquema explicativo del diseño del estudio para el grupo 1 (fallos de IAH, formado por 157 pacientes). **Fuente.** Elaboración propia.

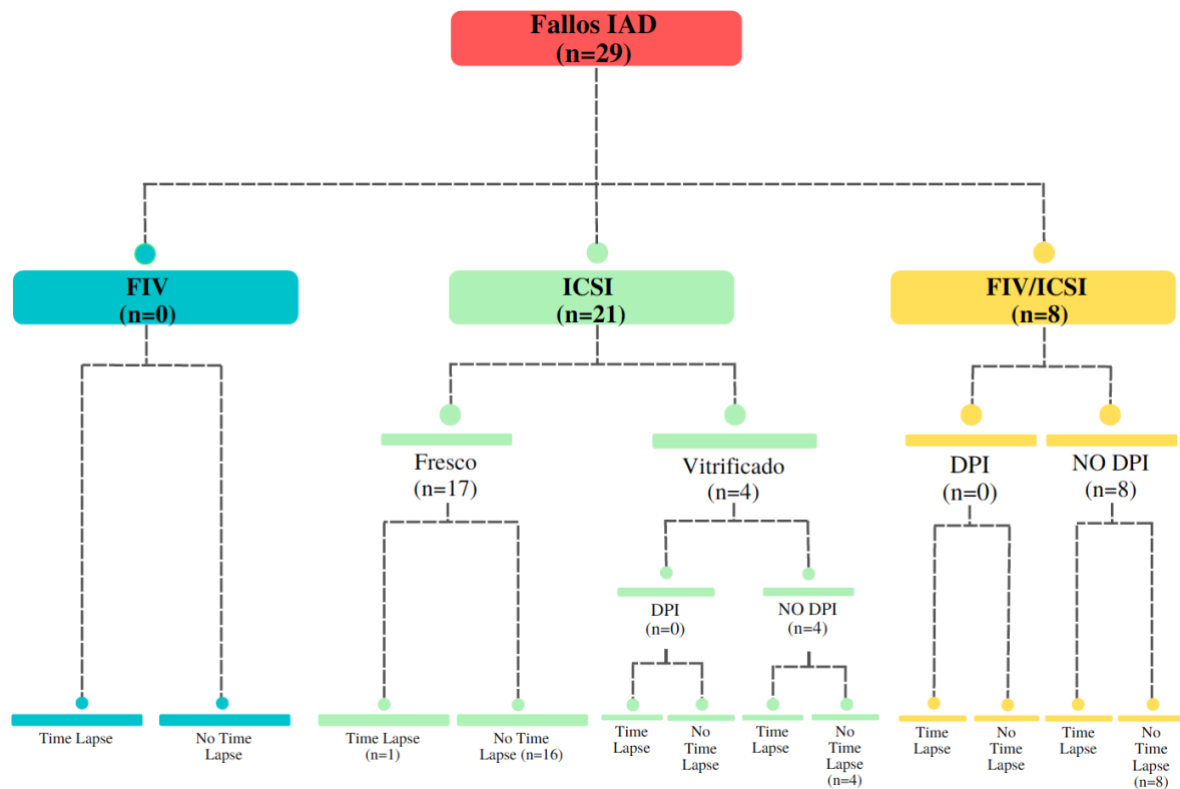


Figura 2. Esquema explicativo del diseño del estudio para el grupo 2 (fallos de IAD, formado por 29 pacientes). **Fuente.** Elaboración propia.

Objetivos

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, el objetivo principal de este Trabajo de Fin de Máster es describir los resultados reproductivos de pacientes con fallos de IAH (grupo 1) e IAD (grupo 2) en función de las tasas de implantación de cada tratamiento de reproducción asistida según la técnica utilizada. Este objetivo se desglosa en el siguiente objetivo secundario:

- Analizar de forma retrospectiva y descriptiva los resultados reproductivos (tasas de fecundación, gestación clínica, aborto clínico y RNV) en pacientes que recurren a tratamientos de FIV/ICSI en pacientes con fallos de IAH (grupo 1) e IAD (grupo 2) según la técnica utilizada. Al ser un estudio descriptivo, no se realiza ninguna comparación entre grupos.

- Analizar las tasas de fecundación, gestación clínica, aborto clínico y RNV de aquellas pacientes cuyos embriones se encontraban en incubador time-lapse.

Material y métodos

Diseño del estudio

La presente investigación se trata de un estudio: retrospectivo en pacientes sometidos a Tratamientos de Reproducción Asistida y que presentasen fallos de inseminación artificial (IAH/IAD); descriptivo en relación a la exposición de los resultados de los pacientes del estudio en función de la técnica utilizada, así como los determinantes o factores asociados a cada una de las técnicas; observacional, se analizaron los resultados sin ningún tipo de intervención; transversal, se describen los resultados sin seguimiento de la paciente a largo plazo; unicéntrico, la recogida de datos de la clínica IVIRMA Alicante se realizó siguiendo los criterios de selección explicados posteriormente.

Periodo del estudio y contexto

El estudio se realiza en la clínica IVIRMA Alicante, donde se recogieron los datos de las transferencias de ciclos de los Tratamientos de Reproducción Asistida en los pacientes que presentaron fallos de IAH/IAD entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2020. La recogida de datos se llevó a cabo entre los meses de junio-julio de 2022.

Población de referencia

La población de referencia del estudio se conformó por pacientes que acudieron a la clínica de reproducción asistida IVIRMA Alicante entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2020, y que fueron sometidos a técnicas de FIV y/o ICSI tras fallos de inseminaciones tanto homólogas como de donante. Entre ellos se incluyeron:

- Parejas heterosexuales.
- Mujeres solas con deseo gestacional.
- Parejas de mujeres homosexuales.

Criterios de selección

Este estudio englobó a todos aquellos pacientes que acudieron a la clínica de reproducción asistida IVIRMA Alicante entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2020 que cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

- IAH:
 - Parejas que hayan tenido fallo de IAH y haber transcurrido un máximo de 12 meses para iniciar un tratamiento de FIV y/o ICSI.
 - Mujeres entre 18 y 37 años con ovocitos propios y fallos de inseminación homóloga.
- IAD:
 - Parejas o mujeres que hayan tenido fallo de IAD y haber transcurrido un máximo de 12 meses para iniciar un tratamiento de FIV y/o ICSI.
 - Mujeres entre 18 y 37 años con ovocitos propios y fallos de inseminación con semen de donante.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión para entrar en el presente estudio tanto para el grupo de IAH como para IAD han sido:

- Mujeres que se sometieron al programa de Donación de ovocitos.
- Mujeres que presentaban menopausia.
- Mujeres que presentaban malformaciones uterinas que comprometían la gestación.
- Existencia de contraindicación médica documentada para la gestación.
- Mujeres menores de 18 años.
- Mujeres mayores de 37 años.

Tamaño muestral y potencia del estudio

Según los criterios de selección de pacientes, y dependiendo del número de registros incluidos en la base de datos, se realizó una descripción de la potencia estadística que se consigue con los datos disponibles.

Teniendo en cuenta los criterios de selección y el periodo de estudio, se obtuvieron 186 transferencias embrionarias discriminadas de la siguiente manera: Grupo 1 (157) al cual pertenecen pacientes con fallo de inseminación artificial homóloga y Grupo 2 (29) al que pertenecen pacientes con fallo de inseminación con semen de donante.

Estos datos provienen de 577 pacientes que se sometieron a IAH, de las cuales 228 presentaron fallo IAH y siguieron tratamientos de técnicas de fecundación *in vitro* en las instalaciones de IVIRMA Alicante, obteniéndose 186 transferencias, pero teniendo en cuenta los criterios de inclusión/exclusión, el número de transferencias definitivo fue de 157.

Las pacientes que se sometieron a tratamientos de IAD fueron 339, de las cuales 68 presentaron fallo de IAD y 57 continuaron tratamiento de técnicas de FIV/ICSI en IVIRMA Alicante, pero de la misma manera que en las IAH, teniendo en cuenta los criterios de inclusión/exclusión, el número de transferencias definitivo fue de 29.

Análisis estadístico

Análisis descriptivo

Se realizó una descripción de las variables para conocer el comportamiento y distribución de todas las variables de este estudio y para evaluar la calidad de los datos y detectar posibles anomalías en los mismos.

Para ello, en cuanto a las variables cuantitativas se hizo uso de los estadísticos habituales (medidas de localización como el máximo, mínimo y cuartiles, y medidas de dispersión como la media y la desviación típica). Asimismo, se presentaron los intervalos de confianza del 95% para el valor de la media y los coeficientes de Pearson y de curtosis, junto a las pruebas de Shapiro Wilk para evaluar la normalidad de la variable. Para las variables categóricas, se realizaron tablas de frecuencia y proporciones (intervalo de confianza del 95%). El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa informático JAMOVI.

Análisis de homogeneidad

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, se realizaron comparaciones estadísticas de las medias y proporciones mediante el test T de Student y Chi cuadrado entre las variables de control más relevantes (relacionadas con la tasa de implantación), en el caso

de encontrar desviaciones significativas se hizo un modelo de regresión. Igualmente, el análisis se llevó a cabo con el programa JAMOVl.

Evaluación de los objetivos

Como el objetivo principal fue describir los resultados reproductivos de pacientes con fallos de IAH (grupo 1) e IAD (grupo 2) en función de las tasas de implantación de cada tratamiento de reproducción asistida según la técnica utilizada, se realizó la descriptiva de la variable tasa de implantación en cada uno de los grupos, haciendo uso de los estadísticos de resumen habituales. Además, se presentaron los intervalos de confianza al 95%.

En cuanto a los objetivos secundarios, se estudiaron las variables tasas de fecundación, gestación clínica, aborto clínico y RNV. Se realizó la descriptiva de estas variables para cada uno de los grupos, utilizándose los estadísticos de resumen habituales y con intervalos de confianza al 95%.

Además, se fijó un nivel de significación de $p=0,05$.

Aspectos éticos

Este proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la investigación de IVI Valencia (CEI). Además, se respetaron los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y las normas de Buenas Prácticas Clínicas. Los datos de carácter personal se trataron según el Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016.

No se recogieron consentimientos informados por el tipo de trabajo y debido a la seudonimización de los datos.

Resultados

Teniendo en cuenta los criterios de selección y el periodo de estudio, en la Tabla 4 se reflejan las características de las 157 pacientes pertenecientes al grupo de fallos de inseminación homóloga (grupo 1) y las 29 pacientes pertenecientes al grupo de fallos de inseminación con semen de donante (grupo 2). La edad media del primer grupo fue de $32,8\pm 2,84$ años (Figura 3a), y del segundo grupo fue de $34,14\pm 2,47$ años (Figura 3b). La media de intentos del primer grupo fue de $2,27\pm 1,05$ (Figura 3c) y del segundo grupo de

2,38±1,08 (Figura 3d). El periodo medio entre IA y FIV/ICSI del primer grupo fue de 5,28±2,54 meses (Figura 3e) y del segundo grupo de 5,62±2,69 meses (Figura 3f).

Tabla 4. Características de cada grupo de estudio.

	Grupo 1	Grupo 2
	Fallos de IAH	Fallos de IAD
Nº de pacientes	157	29
Edad media ± sd (años) (IC95%)	32,8±2,84 (32,36-33,25)	34,14±2,47 (33,20-35,08)
Media de intentos de IAH ± sd (IC95%)	2,27±1,05 (2,11-2,44)	-
1 intento IAH (%) (IC95%)	46 (29,30%) (22,32-37,08)	
2 intentos IAH (%) (IC95%)	45 (28,70%) (21,74-36,41)	
3 intentos IAH (%) (IC95%)	44 (28,00%) (21,16-35-74)	
4 intentos IAH (%) (IC95%)	22 (14,01%) (8,47-19,72)	
Media de intentos de IAD ± sd (IC95%)	-	2,38±1,08 (1,97-2,79)
1 intento IAD (%) (IC95%)		9 (31,00%) (15,28-50,83)
2 intento IAD (%) (IC95%)		4 (13,80%) (3,89-31,66)
3 intento IAD (%) (IC95%)		12 (41,40%) (23,52-61,06)
4 intento IAD (%) (IC95%)		4 (13,80%) (3,89-31,66)
Periodo medio entre IAH y FIV/ICSI (meses) (IC95%)	5,28±2,54 (4,88-5,68)	-
Periodo medio entre IAD y FIV/ICSI (meses) (IC95%)	-	5,62±2,69 (4,60-6,64) (5) ^a (4,00) ^b

^aMediana ^bIQR

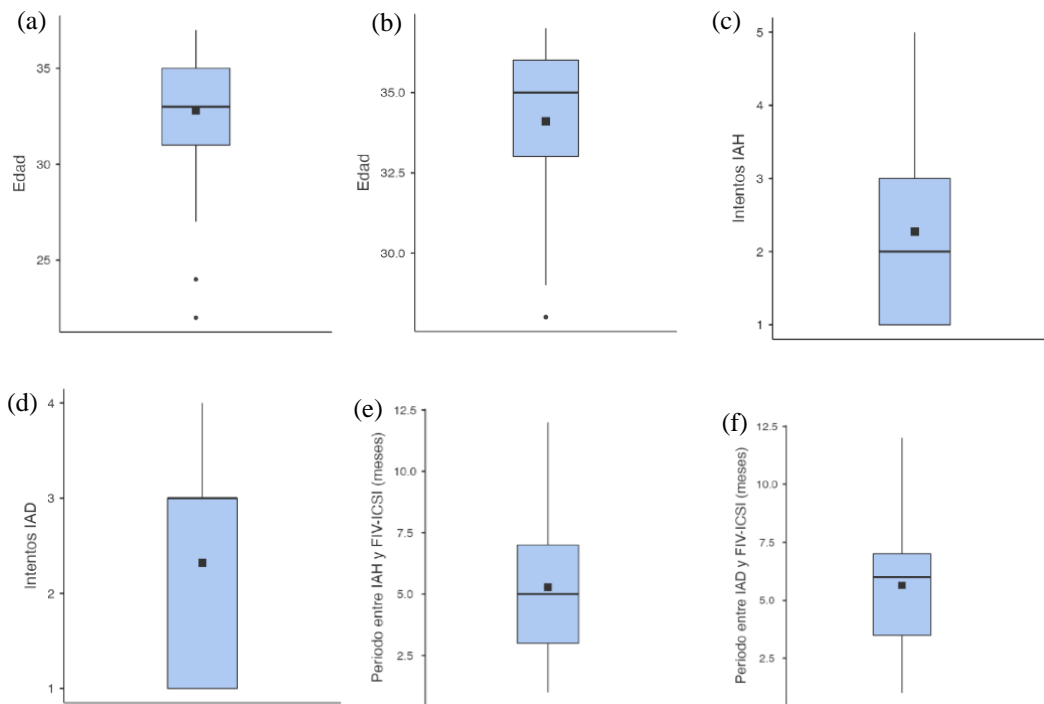


Figura 3. (a) Diagrama de cajas de la edad del grupo 1. (b) Diagrama de cajas de la edad del grupo 2. (c) Diagrama de cajas del nº de intentos de IAH. (d) Diagrama de cajas del nº de intentos de IAD. (e) Diagrama de cajas del periodo medio entre IAH y FIV/ICSI. (f) Diagrama de cajas del periodo medio entre IAD y FIV/ICSI.

En el grupo 1 se recuperaron 2069 ovocitos (Figura 4a), de los cuales 1285 eran ovocitos metafase II (MII), es decir, un 62,1% (Figura 4b), de los cuales se inseminaron de manera convencional 411 (Figura 4c), obteniendo un total de 1696 ovocitos (Figura 4d), de los cuales fecundaron 1224 (Figura 4e). En el grupo 2 se recuperaron 331 ovocitos (Figura 5a), de los cuales 230 eran ovocitos metafase II (MII), un 69,5% (Figura 5b), se inseminaron de manera convencional 53 (Figura 5c), obteniendo un total de 283 ovocitos (Figura 5d), de los cuales fecundaron 207 (Figura 5e). La tasa de fecundación de los ovocitos pertenecientes al grupo 1 fue del 72,2% y del grupo 2 fue de 73,1%. Todos estos datos están recogidos en la Tabla 5.

Tabla 5. Recuperación ovocitaria, total de ovocitos inseminados y fecundados de cada grupo.

	Grupo 1	Grupo 2
	Fallos de IAH	Fallos de IAD
N° de ovocitos recuperados (media±sd) (IC95%)	2069 (12,76±7,61) (11,56-13,96)	331 (11,07±6,92) (8,44-13,70)
N° de ovocitos MII (media±sd) (IC95%)	1285 (7,97±4,69) (7,23-8,71)	230 (7,69±5,86) (5,46-9,92)
N° de ovocitos inseminados (media±sd) (IC95%)	411 (8,33±3,31) (7,38-9,28)	53 (13,25±16,20) (-0,3-26,80)
N° total de ovocitos (inseminados+microinyectados) (media±sd) (IC95%)	1696 (10,57±6,45) (9,55-11,58)	283 (11,34±11,29) (7,05-15,64)
N° ovocitos fecundados (media±sd) (IC95%)	1224 (7,63±4,72) (6,89-8,37)	207 (7,07±5,01) (5,16-8,89) (7) ^a (6,00) ^b
Tasa de fecundación (%)	72,2	73,1

^aMediana ^bIQR

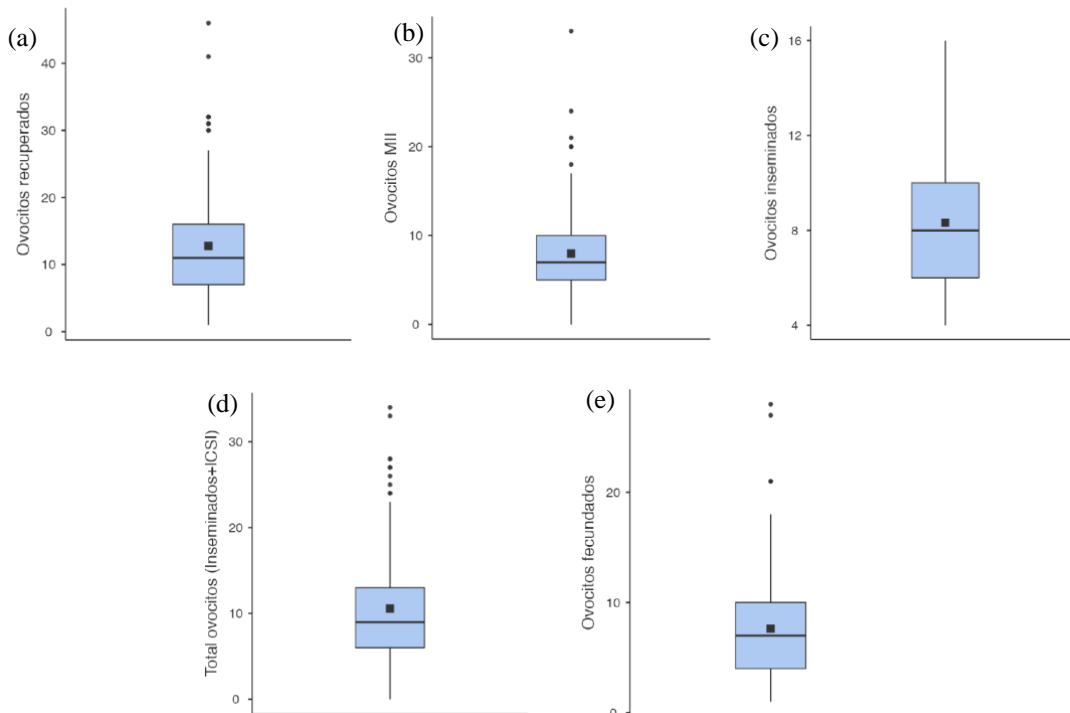


Figura 4. (a) Diagrama de cajas de los ovocitos recuperados del grupo 1. (b) Diagrama de cajas de los ovocitos metafase II del grupo 1. (c) Diagrama de cajas de los ovocitos inseminados del

grupo 1. **(d)** Diagrama de cajas del total de ovocitos (Inseminados+ICSI) del grupo 1. **(e)** Diagrama de cajas de los ovocitos fecundados del grupo 1.

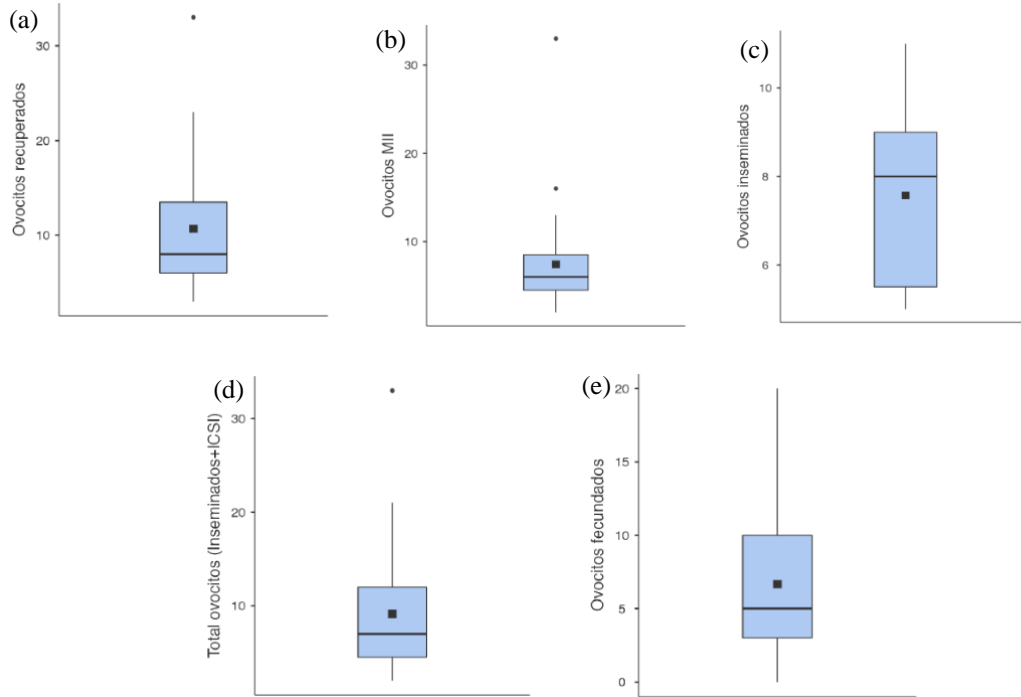


Figura 5. **(a)** Diagrama de cajas de los ovocitos recuperados del grupo 2. **(b)** Diagrama de cajas de los ovocitos metafase II del grupo 2. **(c)** Diagrama de cajas de los ovocitos inseminados del grupo 2. **(d)** Diagrama de cajas del total de ovocitos (Inseminados+ICSI) del grupo 2. **(e)** Diagrama de cajas de los ovocitos fecundados del grupo 2.

En el grupo 1 se realizaron 157 transferencias embrionarias, transfiriendo un total de 263 embriones (Figura 6a). De las 157 transferencias, 81 de ellas se realizaron en día 3 (Figura 6b), es decir, el 51,60% de las transferencias y 76 en día 5/6 (48,40%) (Figura 6c). El criterio de selección embrionaria para la transferencia se realizó según la clasificación de ASEBIR, transfiriendo así, 113 embriones tipo A, 111 tipo B, 38 tipo C y 1 tipo D. Asimismo, de las 157 pacientes, 6 (3,80%) de ellas fue con Diagnóstico Genético Preimplantacional (DPI) (Figura 6d), finalmente, se biopsiaron 28 embriones. En el grupo 2 se realizaron 29 transferencias embrionarias, transfiriendo un total 44 embriones (Figura 7a). De las 29 transferencias, 9 (el 31,00%) de ellas se realizaron en día 3 (Figura 7b) y 20 en día 5/6 (69%) (Figura 7c). El criterio de selección embrionaria para la transferencia se realizó según el código ASEBIR, transfiriendo así, 14 embriones tipo A, 18 tipo B, 11

tipo C y 1 tipo D. Asimismo, de las 29 pacientes, ninguna de ellas fue con Diagnóstico Genético Preimplantacional (DPI). Toda esta información se refleja en la Tabla 6.

Tabla 6. Transferencias, clasificación embrionaria y DPI de cada grupo.

	Grupo 1	Grupo 2
	Fallos de IAH	Fallos de IAD
N° de transferencias	157	29
N° de no transferencias	8	2
N° de embriones transferidos (media±sd) (IC95%)	263 (1,68±0,48) (1,60-1,75)	44 (1,52±0,51) (1,32-1,71)
1 embrión transferido (%) (IC95%)	52 (33,10%) (25,82-41,07)	14 (48,30%) (29,45-67,47)
2 embriones transferidos (%) (IC95%)	104 (66,20%) (58,27-73,59)	15 (51,70%) (32,53-70,55)
3 embriones transferidos (%) (IC95%)	1 (0,60) (0,02-3,50)	-
N° de transferencias en día 3 (%) (IC95%)	81 (51,60%) (43,49-59,63)	9 (31,00%) (15,28-50,83)
N° de transferencias en día 5/6 (%) (IC95%)	76 (48,40%) (40,37-56,51)	20 (69,00%) (49,17-84,72)
Embriones tipo A	113	14
Embriones tipo B	111	18
Embriones tipo C	38	11
Embriones tipo D	1	1
N° de pacientes con DPI (%) (IC95%)	6 (3,80%) (1,42-8,13)	0 (0%)
Embrioscope (%) (IC95%)	17 (10,8%) (6,44-16,77)	1 (3,40%) (0,09-17,76)
Embriones biopsiados (media±sd) (IC95%)	28 (0,15±0,88) (0,01-0,28)	0 (0%)
Embriones vitrificados (media±sd) (IC95%)	287 (1,83±2,43) (1,44-2,21)	45 (1,55±1,59) (0,95-2,16)

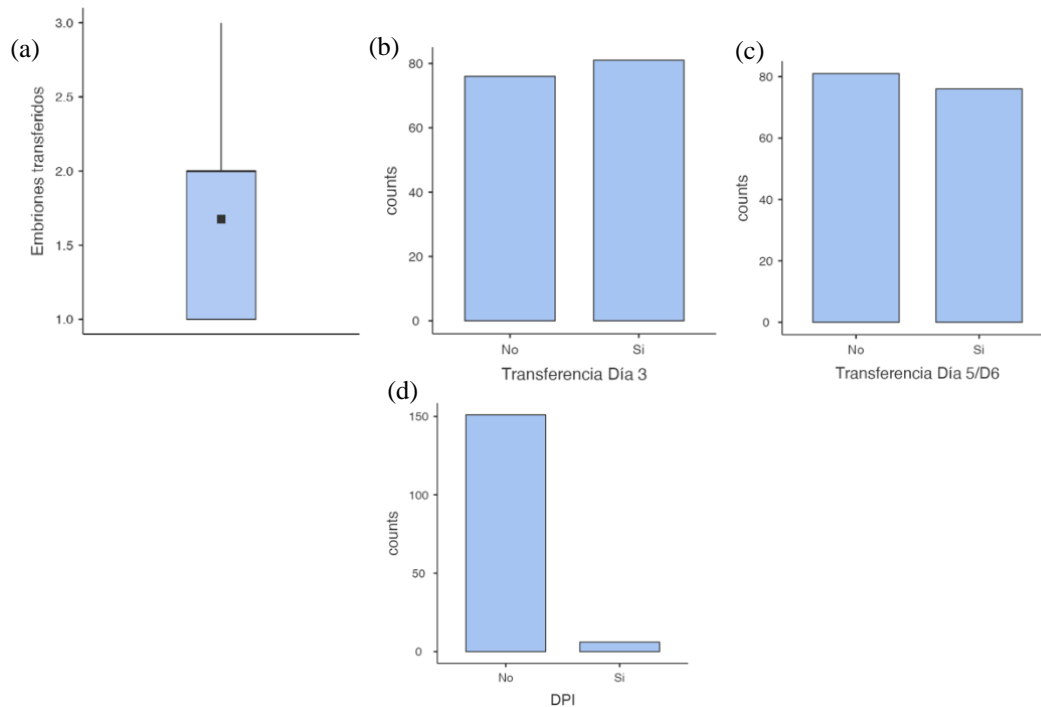


Figura 6. (a) Diagrama de cajas de los embriones transferidos del grupo 1. (b) Diagrama de barras de los embriones transferidos en día 3 del grupo 1. (c) Diagrama de barras de los embriones transferidos en día 5/6 del grupo 1. (d) Diagrama de barras de las pacientes con DPI del grupo 1.

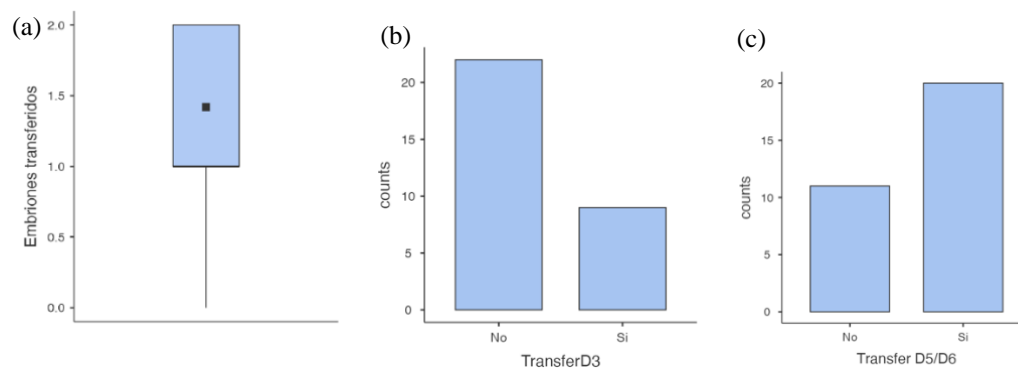


Figura 7. (a) Diagrama de cajas de los embriones transferidos del grupo 2. (b) Diagrama de barras de los embriones transferidos en día 3 del grupo 2. (c) Diagrama de barras de los embriones transferidos en día 5/6 del grupo 2.

En la Tabla 7, se evidencia que el grupo 1 presenta 92 gestaciones (Figura 8a), es decir, una tasa de gestación de 58,60%, y en el grupo 2, 8 gestaciones (Figura 9a), reflejándose en una tasa de gestación de 72,40%. La tasa gestación evolutiva es del 33,4% en el grupo 1, y 38,6% en el grupo 2. En el grupo 1, implantaron una media de $29,70 \pm 42,64$

embriones; el número medio de sacos fue de $0,68\pm 0,74$ (Figura 8b), hubo 16 abortos (Figura 8c), es decir, una tasa de aborto de 17,40% y una tasa de embarazo ectópico de 0,60% (Figura 8d); de los tratamientos realizados obtenemos 76 recién nacidos vivos (tasa de RNV de 48,80%) (Figura 8e), de lo cuales 23 son gemelos (Figura 8f), obteniendo una tasa de gemelares de 14,60%. En el grupo 2, implantaron una media de $56,90\pm 43,76$ embriones; el número medio de sacos fue de $0,76\pm 0,58$ (Figura 9b), hubo 5 abortos (Figura 9c), es decir, una tasa de aborto de 23,80% y una tasa de embarazo ectópico de 0%; se obtienen 16 recién nacidos vivos (tasa de RNV de 55,20%) (Figura 9d), de lo cuales 1 son gemelos (Figura 9e), es decir, una tasa de gemelares de 3,40%.

Tabla 7. Gestación, implantación y resultados de las gestaciones.

	Grupo 1	Grupo 2
	Fallos de IAH	Fallos de IAD
Gestación FIV/ICSI (%) (IC95%)	92 (58,60%) (50,47-66,39)	21 (72,40%) (52,76-87,27)
Tasa gestación evolutiva	33,4%	38,6%
Tasa de implantación^a	59,69%	50%
Embriones implantados (media±sd) (IC95%)	39,70±42,64 (32,98-46,42)	56,90±43,76 (40,25-73,54)
Nº sacos (media±sd) (IC95%)	0,68±0,74 (0,56-0,79)	0,76±0,58 (0,54-0,98)
0 (%) (IC95%)	76 (48,40%) (40,37-56,51)	9 (31,00%) (15,28-50,83)
1 (%) (IC95%)	56 (35,70%) (28,19-43,70)	18 (62,10%) (42,26-79,31)
2 (%) (IC95%)	25 (15,90%) (10,58-22,60)	2 (6,90%) (0,85-22,77)
Abortos (%) (IC95%)*	16 (17,40%) (10,28-26,70)	5 (23,80%) (8,22-47,17)
Embarazo ectópico (%) (IC95%)	1 (0,60%) (0,02-3,50)	0 (0%)
RNV(media±sd)(IC95%)	76 (48,40%) (40,37-56,51)	16 (55,20%) (35,69-73,55)
0 (%) (IC95%)	81 (51,60%) (43,49-59,63)	13 (44,80%) (26,45-64,31)
1 (%) (IC95%)	53 (33,80%) (26,41-41,73)	15 (51,70%) (32,53-70,55)
2 (%) (IC95%)	23 (14,60%) (9,52-21,17)	1 (3,40%) (0,09-17,76)
Gemelares (%) (IC95%)	23 (14,60%) (9,52-21,17)	1 (3,40%) (0,09-17,76)

^aCalculada como el número de sacos embrionarios/número de embriones transferidos.

*Los abortos son calculados solo respecto a los ciclos que han tenido gestación (Anexo 1 y 2, Tablas R4 y S4).

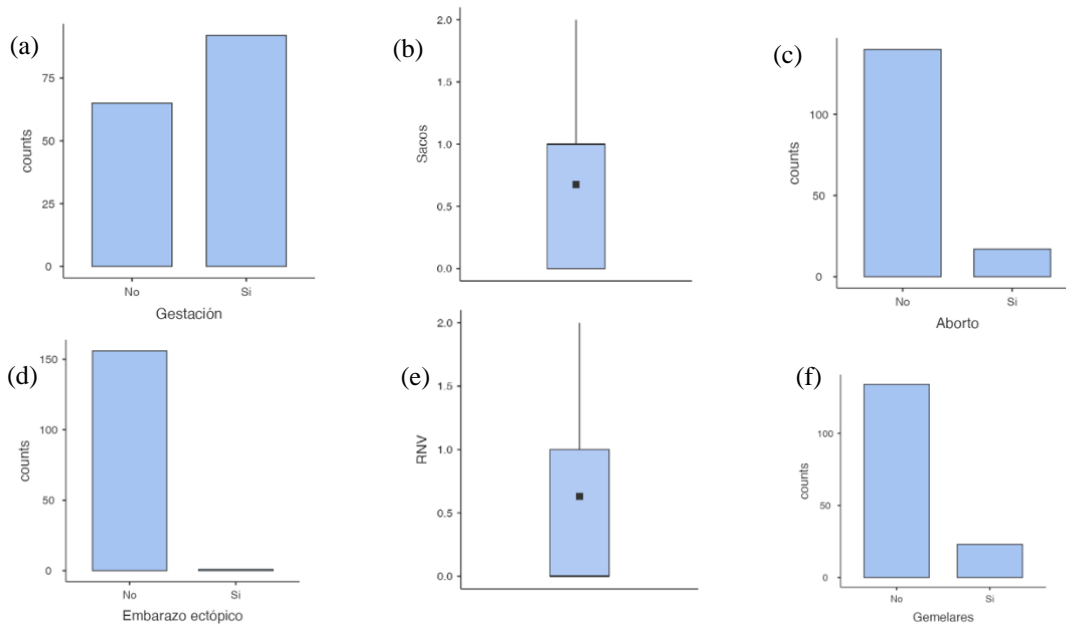


Figura 8. (a) Diagrama de barras de las gestaciones del grupo 1. (b) Diagrama de cajas del nº de sacos del grupo 1. (c) Diagrama de barras del aborto del grupo 1. (d) Diagrama de barras del embarazo ectópico del grupo 1. (e) Diagrama de cajas de RNV del grupo 1. (f) Diagrama de barras de recién nacidos vivos gemelares del grupo 1.

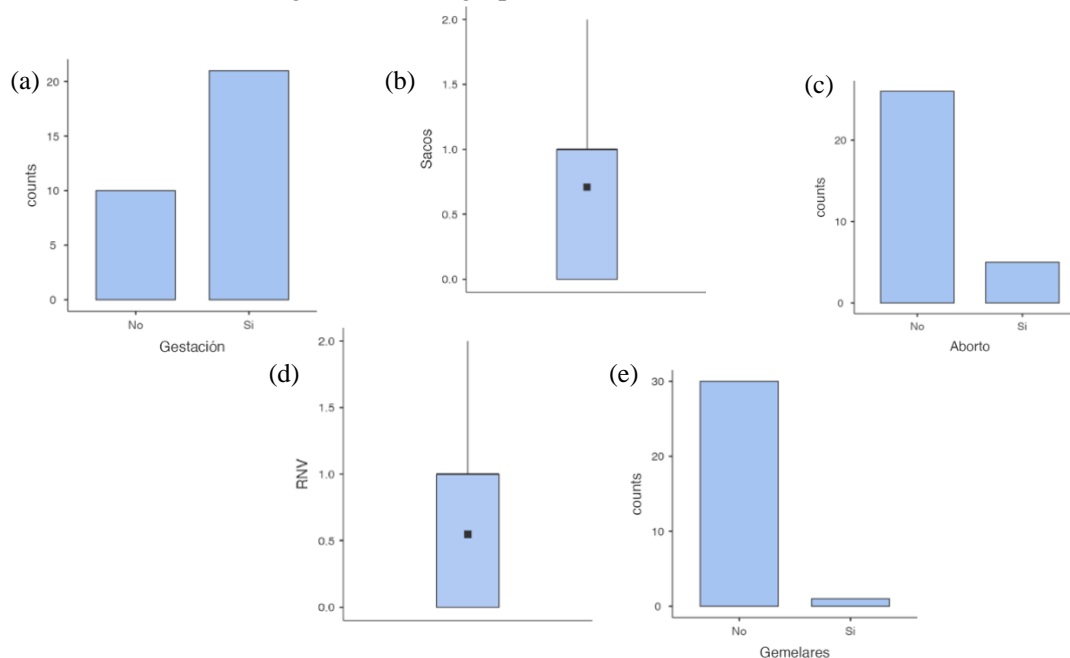


Figura 9. (a) Diagrama de barras de las gestaciones del grupo 2. (b) Diagrama de cajas del nº de sacos del grupo 2. (c) Diagrama de barras del aborto del grupo 2. (d) Diagrama de cajas de RNV del grupo 2. (e) Diagrama de barras de recién nacidos vivos gemelares del grupo 2.

En la Tabla 8 se observan las principales tasas de resultados en día 3 y día 5/6 del grupo 1 y 2 de estudio respectivamente.

Tabla 8. Tasa de implantación, gestacional, de embarazo ectópico, de aborto, de RNV, gemelar (%) y embriones implantados en día 3 y 5/6 del grupo 1 de estudio.

	de	Grupo 1		Grupo 2	
		Fallos IAH		Fallos IAD	
		Día 3	Día 5/6	Día 3	Día 5/6
Tasa de implantación^a		55,10%	65,79%	35,71%	56,67%
Media de embriones implantados±sd (IC95)		31,28±39,82 (22,47-40-08)	48,68±43,95 (38,64-58,73)	44,44±46,40 (8,78-80,11)	62,50±42,53 (42,59-82,41)
Tasa de gestación		51,90%	65,80%	66,70%	75,00%
Tasa de aborto*		23,80%	12,00%	16,70%	26,70%
Tasa de embarazo ectópico		0%	1,30%	0%	0%
Tasa RNV		39,50%	57,90%	55,60%	55,00%
Tasa gemelar		16,00%	13,20%	0%	5,00%

^aCalculada como el número de sacos embrionarios/número de embriones transferidos

*El aborto se ha calculado solo respecto a los ciclos que han tenido gestación.

Analizando la distribución que siguen los datos de las variables cuantitativas del grupo 1 (fallos de IAH), se calcula la normalidad a través de Shapiro Wilk (Tabla R1, Anexo 1), se observa que los datos no siguen una distribución normal (no gaussiana). También, con el análisis del coeficiente de curtosis (Tabla R1, Anexo 1) se verifica que ninguna variable del grupo 1 sigue una distribución normal, igualmente, se puede observar el grado de concentración que presentan los valores de cada variable alrededor de la zona central de la distribución de frecuencias.

El análisis del coeficiente de Pearson (Tabla R2, Anexo 1) es usado para verificar si existe una relación significativa entre variables cuantitativas del grupo 1, la correlación es significativa (p-valor<0,05) para las variables mostradas en la Tabla 9. Todos los pares de variables mostrados en la Tabla 9 muestran una correlación significativa y positiva, a

excepción de la variable de embriones vitrificados con embriones transferidos, la cual sigue una correlación significativa y negativa.

Tabla 9. Correlación de Pearson positiva entre variables cuantitativas del grupo 1.

Pares de variables	
• Periodo entre IAH y FIV/ICSI - N° intentos de IAH	• Ovocitos fecundados - Ovocitos inseminados
• Embriones transferidos - Periodo entre IAH y FIV/ICSI	• Embriones vitrificados - Ovocitos inseminados
• Ovocitos metafase II - Ovocitos recuperados	• Ovocitos fecundados - Total ovocitos (inseminados + ICSI)
• Ovocitos inseminados - Ovocitos recuperados	• N° de sacos - Total ovocitos (inseminados + ICSI)
• Total ovocitos (inseminados + ICSI) - Ovocitos recuperados	• Embriones vitrificados - Total ovocitos (inseminados + ICSI)
• Ovocitos fecundados - Ovocitos recuperados	• N° de sacos - Ovocitos fecundados
• Embriones vitrificados - Ovocitos recuperados	• RNV - Ovocitos fecundados
• Total ovocitos (inseminados + ICSI) - Ovocitos metafase II	• Embriones vitrificados - Ovocitos fecundados
• Ovocitos fecundados - Ovocitos metafase II	• N° de sacos - Embriones transferidos
• Embriones vitrificados - Ovocitos metafase II	• RNV - Embriones transferidos
• Embriones biopsiados - Ovocitos metafase II	• RNV - N° de sacos
• Total ovocitos (inseminados + ICSI) - Ovocitos inseminados	

Para describir las variables cualitativas del grupo 1 se analizan las frecuencias (Tabla R3, Anexo 1).

Para analizar la homogeneidad de los datos, analizamos las variables cuantitativas con las variables cualitativas de mayor relevancia (transferencia en día 3, transferencia en día 5, gestación, aborto y gemelar) en el grupo 1, obteniendo las gráficas presentadas en el Anexo 2. En la Tabla S1 (Anexo 2) se verifica la normalidad de los datos de las variables cuantitativas con la variable transferencia en día 3: como todos los datos siguen una

distribución no normal, se realiza el test de U de Mann Whitney (Tabla S2, Anexo 2), en el cual se observan diferencias significativas ($p < 0,05$) de las siguientes variables; ovocitos recuperados, nº de ovocitos metafase II, total de ovocitos inseminados, ovocitos fecundados y embriones transferidos. En la Tabla S3 (Anexo 2) se verifica la normalidad de los datos de las variables cuantitativas con la variable transferencia en día 5/6: como todos los datos siguen una distribución no normal, se realiza el test de U de Mann Whitney (Tabla S4, Anexo 2), en el cual se observan diferencias significativas ($p < 0,05$) de las siguientes variables; ovocitos recuperados, nº de ovocitos metafase II, total de ovocitos inseminados, ovocitos fecundados, embriones transferidos, sacos embrionarios y RNV. En la Tabla S5 (Anexo 2), verificamos la normalidad de los datos de las variables cuantitativas con la variable gestación: como todos los datos siguen una distribución no normal, se realiza el test de U de Mann Whitney (Tabla S6, Anexo 2), se observa que existen diferencias significativas ($p < 0,05$) de las siguientes variables; número de ovocitos metafase II, el total de ovocitos (Inseminados+ICSI), ovocitos fecundados, embriones transferidos, nº de sacos embrionarios y RNV con la variable de gestación. En la Tabla S7 (Anexo 2), verificamos la normalidad de los datos de las variables cuantitativas con la variable aborto: como todos los datos siguen una distribución no normal, se realiza el test de U de Mann Whitney (Tabla S8, Anexo 2), se observa que existen diferencias significativas ($p < 0,05$) de las siguientes variables; nº de sacos embrionarios y RNV con la variable de aborto. En la Tabla S9 (Anexo 2), verificamos la normalidad de los datos de las variables cuantitativas con la variable gemelar: como todos los datos siguen una distribución no normal, se realiza el test de U de Mann Whitney (Tabla S10, Anexo 2), se observa que existen diferencias significativas ($p < 0,05$) de las siguientes variables; nº de embriones transferidos, nº de sacos embrionarios y RNV con la variable de gemelares; Finalmente, se realiza el test de Chi cuadrado para las variables cualitativas más relevantes del grupo 1: transferencia en día 3 y gestación (Tabla S11, Anexo 4), transferencia en día 3 y aborto (Tabla S12, Anexo 4), transferencia en día 5 y gestación (Tabla S13, Anexo 4), transferencia en día 5 y aborto (Tabla S14, Anexo 4), ninguna de estas relaciones es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Igualmente, se analiza la distribución que siguen los datos de las variables cuantitativas del grupo 2 (fallos de IAD), se calcula la normalidad a través de Shapiro Wilk (Tabla T1, Anexo 3), se observa que casi todos los datos no siguen una distribución normal (no gaussiana), excepto la variable periodo entre IAD. También, con el análisis del coeficiente de curtosis (Tabla T1, Anexo 3) se verifica que ninguna variable del grupo 2 sigue una distribución normal, igualmente, se puede observar el grado de concentración que presentan los valores de cada variable alrededor de la zona central de la distribución de frecuencias. El análisis del coeficiente de Pearson (Tabla T2, Anexo 3) es usado para verificar si existe una relación significativa entre variables cuantitativas del grupo 2, la correlación es significativa ($p\text{-valor} < 0,05$) y positiva para las variables mostradas en la Tabla 10.

Tabla 10. Correlación de Pearson positiva entre variables cuantitativas del grupo 2.

Pares de variables	
• Ovocitos metafase II - ovocitos recuperados	• Total de ovocitos (inseminados y microinyectados) - ovocitos inseminados
• Total de ovocitos (inseminados y microinyectados) - ovocitos recuperados	• Ovocitos fecundados - total de ovocitos (inseminados y microinyectados)
• Ovocitos fecundados - ovocitos recuperados	• Embriones transferidos - ovocitos fecundados
• Embriones vitrificados - ovocitos recuperados	• Embriones vitrificados - ovocitos fecundados
• Total de ovocitos (inseminados y microinyectados) - ovocitos metafase II	• RNV - nº de sacos embrionarios
• Ovocitos fecundados - ovocitos metafase II	

Para describir las variables cualitativas del grupo 2 se analizan las frecuencias (Tabla T3, Anexo 3).

Para analizar la homogeneidad de los datos, analizamos las variables cuantitativas con las variables cualitativas de mayor relevancia (transferencia en día 3, transferencia en día 5/6, gestación, aborto y gemelares) en el grupo 2, obteniendo las gráficas presentadas en el

Anexo 4. En la Tabla U1 (Anexo 4) se verifica la normalidad que siguen los datos de las variables cuantitativas con la variable transferencia en día 3, observando que la variable ovocitos inseminados sigue una distribución normal, y la variable periodo entre IAD y FIV-ICSI seguía una distribución normal (Tabla T1, Anexo 3), se realiza el test de U de Mann Whitney para las variables que siguen una distribución no normal (Tabla U2, Anexo 4), se observa que existen diferencias significativas ($p < 0,05$) de la variable ovocitos fecundados, y en el test de T Student (Tabla U3, Anexo 4) se analizan las variables con distribución normal con la variables transferencia en día 3, en la cual la variable ovocitos inseminados muestra diferencias significativas. En la Tabla U4 (Anexo 4) se verifica la normalidad que siguen los datos de las variables cuantitativas con la variable transferencia en día 5/6, observando que la variable ovocitos inseminados sigue una distribución normal, y la variable periodo entre IAD y FIV-ICSI seguía una distribución normal (Tabla T1, Anexo 3), se realiza el test de U de Mann Whitney para las variables que siguen una distribución no normal (Tabla U5, Anexo 4), se observa que existen diferencias significativas ($p < 0,05$) de la variable ovocitos fecundados, y en el test de T Student (Tabla U6, Anexo 4) se analizan las variables con distribución normal con la variables transferencia en día 3, en la cual la variable ovocitos inseminados muestra diferencias significativas.

En la Tabla U7 (Anexo 4), verificamos la normalidad de los datos de las variables cuantitativas con la variable gestación; se observa que las variables de ovocitos inseminados y fecundados siguen una distribución normal, y la variable periodo entre IAD y FIV-ICSI seguía una distribución normal (Tabla T1, Anexo 3), se realiza el test de U de Mann Whitney para las variables que siguen una distribución no normal (Tabla U8, Anexo 4), se observa que existen diferencias significativas ($p < 0,05$) de las siguientes variables; n° de sacos embrionarios y RNV con la variable de gestación, y en el test de T Student (Tabla U9, Anexo 4) se analizan las variables con distribución normal con la variable gestación, en la cual ninguna presenta diferencias significativas.

En la Tabla U10 (Anexo 4), verificamos la normalidad de los datos de las variables cuantitativas con la variable aborto; se observa que la variable de ovocitos fecundados sigue una distribución normal, y la variable periodo entre IAD y FIV-ICSI seguía una

distribución normal (Tabla T1, Anexo 3), se realiza el test de U de Mann Whitney para las variables que siguen una distribución no normal (Tabla U11, Anexo 4), se observa que existen diferencias significativas ($p < 0,05$) de la variable RNV con la variable de aborto, y en el test de T Student (Tabla U12, Anexo 4) se analizan las variables con distribución normal con la variable aborto, en la cual ninguna presenta diferencias significativas. En la Tabla U13 (Anexo 4), verificamos la normalidad de los datos de las variables cuantitativas con la variable de gemelares; se observa que la variable de ovocitos inseminados sigue una distribución normal, y la variable periodo entre IAD y FIV-ICSI seguía una distribución normal (Tabla T1, Anexo 3), se realiza el test de U de Mann Whitney para las variables que siguen una distribución no normal (Tabla U14, Anexo 4), no se observa que existan diferencias significativas ($p < 0,05$) con la variable de aborto, y en el test de T Student (Tabla U15, Anexo 4) se analizan la variable ovocitos inseminados y periodo entre IAD y FIV-ICSI (distribución normal) con la variable aborto, no se obtiene resultado de la variable ovocitos inseminados ya que no se tienen suficientes datos, y la variable periodo entre IAD y FIV-ICSI no presenta diferencias significativas. Finalmente, se realiza el test de Chi cuadrado para las variables cualitativas más relevantes del grupo 2: transferencia en día 3 y gestación (Tabla U16, Anexo 4), transferencia en día 3 y aborto (Tabla U17, Anexo 4), transferencia en día 5 y gestación (Tabla U18, Anexo 4), transferencia en día 5 y aborto (Tabla U19, Anexo 4), ninguna de estas relaciones es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

En cuanto al análisis de las tasas de fecundación, gestación clínica, aborto clínico y RNV de aquellas pacientes cuyos embriones se encontraban en incubador time-lapse no se pudo realizar debido al pequeño tamaño muestral de las pacientes que hicieron uso del incubador time-lapse (tanto del grupo 1 como del 2).

Discusión

En el estudio de Bungum et al. (11) se demuestra que la técnica de ICSI no aumenta las tasas de fecundación en parejas con infertilidad inexplicable que se someten a FIV. Sin embargo, evita el fracaso completo de la fecundación que se observa en el 11,4 % de estas pacientes cuando se trata con fecundación in vitro de rutina. Se observa una tasa de fecundación en ovocitos inseminados (en este caso el término de ovocitos inseminados se hace uso de forma equivalente a microinyectados) significativamente mejor después de ICSI en comparación con FIV (66,7% vs 44,4%, respectivamente), y se observó un fracaso total de la fecundación después del tratamiento con ICSI y FIV en 4,4 y 25 % de los ciclos, respectivamente.

El estudio de Ruiz et al. (12) cuyo objetivo fue determinar qué técnica de inseminación es óptima en pacientes sometidas a FIV/ICSI tras fracaso de IIU, observaron tasas de fecundación significativamente más altas en ICSI que en FIV por ovocito inseminado (en ICSI es del $78,4 \pm 2,3\%$ y en FIV es del $54 \pm 3,8\%$); sin embargo, las tasas de fecundación por ovocito obtenido no presentan diferencias significativas ($60,4 \pm 3,6\%$ vs $54 \pm 3,5\%$, respectivamente). De igual modo, la calidad de los embriones obtenidos no discrepa entre grupos. El fallo completo de la fecundación usando FIV de rutina se observa en 8 pacientes de 70 casos (11,4 %) en comparación con cero en ICSI. Se obtuvo una tasa de gestación del 34,5% haciendo uso de FIV e ICSI.

En el estudio de Gil Raga et al. (14) examinan los resultados obtenidos de ciclos de FIV e ICSI en parejas que no lograron concepción tras 4 ciclos de inseminación artificial, analizan el resultado de la tasa de maduración ovocitaria obteniendo una tasa de 63,8%, se observa que se trata de una tasa similar a la obtenida en el presente estudio, tanto para IAH como para IAD, en la cual fue de 62,1% y 69,5%, respectivamente. Igualmente, se observa una mayor tasa de fecundación con ICSI (82,5%) en comparación con FIV (43,6%), y una tasa de gestación de 16,7% en FIV, 43,2% en ICSI y 29,4% en FIV e ICSI (no es estadísticamente significativa, debido al poco tamaño de la muestra); asimismo, se determina un fallo total de fecundación en FIV del 38%, en contraposición con el ICSI que no tuvo fallos totales de fecundación; igualmente, se observa una correlación positiva del REM (recuperación de espermatozoides móviles) y la tasa de fecundación en FIV.

Igualmente, observaron que cuantos más embriones de buena calidad se transfirieron, mejores tasas de gestación se consiguieron.

Al comparar los resultados de las tasas del presente estudio con los estudios comentados anteriormente (Tabla 7), se observan grandes diferencias, excepto en la tasa de gestación del estudio de Bungum et al. (11). Estas diferencias pueden ser debidas al tamaño muestral, a las diferentes etiologías de los pacientes, tipo de estimulación ovárica, características seminales, respuesta ovárica, como ya se había comentado en la introducción, por lo que no se puede establecer un motivo a los diferentes resultados de cada estudio. En consecuencia, es de gran interés analizar los motivos de los fallos de inseminación artificial de las pacientes que posteriormente recurren a FIV, ICSI o FIV/ICSI.

En referencia a los 3 estudios discutidos, cabe señalar que se trata de fallos de inseminación artificial homóloga, mientras que el trabajo actual, los datos obtenidos son de pacientes con fallos de IAH e IAD.

Tabla 7. Comparación de las tasas más relevantes del presente estudio con estudios ya realizados.

	Nº de pacientes	Tasa de fecundación (%)	Tasa de gestación (%)	Tasa de implantación (%)
Bungum et al. (11)	245	FIV: 44,4%, ICSI: 66,7	57,1	37,8
Ruiz et al. (12)	70	FIV: 54±3,8% ICSI: 78,4±2,3	34,5	-
Gil Raga et al. (14)	58 total 29 FIV 29 ICSI	FIV: 43,6% ICSI: 82,5	FIV:16,7 FIV+ICSI:29,4 ICSI:43,2	-
Presente estudio	157 IAH 29 IAD	IAH: 72,2 IAD: 73,1	IAH: 58,6 IAD: 72,4	IAH: 59,69 IAD: 50

Los resultados presentados podrán ser empleados como base para contrastar futuros estudios analíticos. Por lo tanto, este es el primer paso para comenzar a estudiar la relación entre fallos de IAH/IAD y su posterior tratamiento en FIV/ICSI.

Conclusiones

A la vista de los resultados, es una buena opción recurrir a los tratamientos de FIV, ICSI y/o FIV/ICSI cuando hay un fallo de IA, ya que en ambos grupos (fallos de IAH y fallos de IAD) se obtienen buenas tasas de maduración ovocitaria en los casos de ICSI, tasas de fecundación, gestación evolutiva, implantación y RNV.

Igualmente, procede remarcar la importancia de los criterios de inclusión y exclusión establecidos, para mantener el rigor científico.

Cabe destacar que, la tendencia actual es transferir en día 5/6 de desarrollo embrionario, por lo que las tasas estudiadas mejoran, tanto para fallos de IAH como IAD. Por lo tanto, la transferencia en día 5/6 beneficia más a la paciente, ya que tiene mejores tasas de RNV en ambos grupos. Igualmente, la tasa de abortos en las transferencias realizadas en día 5/6 disminuyen de manera consistente.

Este estudio ha permitido describir los resultados reproductivos de pacientes con fallos de inseminación artificial tanto homóloga como de donante que recurren a FIV, ICSI o FIV/ICSI.

Agradecimientos

Me gustaría agradecer a la Dra. Beatriz Amorocho Llanos por la constante ayuda y seguimiento del estudio, y al laboratorio de FIV de IVI Alicante por la aportación de la base de datos de este estudio.

Gracias a la Unidad de apoyo y Gestión de la Investigación del IVI por la elaboración del análisis estadístico, parte fundamental del desarrollo del estudio.

Finalmente, quiero reconocer el gran apoyo y amor incondicional por parte de mis amigos y familia, en especial, a mi madre.

Bibliografía

1. Rangel EL, Castillo-Angeles M, Easter SR, Atkinson RB, Gosain A, Hu YY, et al. Incidence of Infertility and Pregnancy Complications in US Female Surgeons. *JAMA Surg.* 2021 Oct 1;156(10):905.
2. Deshpande P, Gupta A. Causes and prevalence of factors causing infertility in a public health facility. *J Hum Reprod Sci.* 2019;12(4):287.
3. Moridi A, Roozbeh N, Yaghoobi H, Soltani S, Dashti S, Shahrahmani N, et al. Etiology and Risk Factors Associated With Infertility. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences.* 2019 Mar 10;7(3):346–53.
4. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update.* 2009 Jan 16;15(3):265–77.
5. Allahbadia GN. Intrauterine Insemination: Fundamentals Revisited. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* 2017 Dec 25;67(6):385–92.
6. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PMM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):577–89.
7. Hamberger L, Lundin K, Sjogren A, Soderlund B. Indications for intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction.* 1998 Apr 1;13(suppl 1):128–33.
8. Palermo GD, O'Neill CL, Chow S, Cheung S, Parrella A, Pereira N, et al. Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. *Reproduction.* 2017 Dec;154(6):F93–110.
9. Levi Setti PE, Albani E, Novara PV, Cesana A, Morreale G. Cryopreservation of supernumerary oocytes in IVF/ICSI cycles. *Human Reproduction.* 2006 Feb 1;21(2):370–5.
10. Borini A, Gambardella A, Bonu MA, Dal Prato L, Sciajno R, Bianchi L, et al. Comparison of IVF and ICSI when only few oocytes are available for insemination. *Reprod Biomed Online.* 2009 Jan;19(2):270–5.
11. Bungum L, Bungum M, Humaidan P, Andersen CY. A strategy for treatment of couples with unexplained infertility who failed to conceive after intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online.* 2004 Jan;8(5):584–9.
12. Ruiz A, Remohí J, Minguez Y, Guanes PP, Simón C, Pellicer A. The role of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in couples with unexplained infertility after failed intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 1997 Jul;68(1):171–3.
13. de Sutter P, Veldeman L, Kok P, Szymczak N, van der Elst J, Dhont M. Comparison of outcome of pregnancy after intra-uterine insemination (IUI) and IVF. *Human Reproduction.* 2005 Jun 1;20(6):1642–6.
14. Gil Raga F, Monzó A, Peinado I, Gil Gracia I, Cabo A, Romeu A. Análisis de los resultados de ciclos de FIV-ICSI en parejas que no gestan tras cuatro inseminaciones. *Rev Iberoamericana de Fert.* 2005 Mar;22(2):113–9.
15. Zhang B, Meng Y, Jiang X, Liu C, Zhang H, Cui L, et al. IVF outcomes of women with discrepancies between age and serum anti-Müllerian hormone levels. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2019 Dec 16;17(1):58.

16. Esteves SC, Roque M, Bedoschi GM, Conforti A, Humaidan P, Alviggi C. Defining Low Prognosis Patients Undergoing Assisted Reproductive Technology: POSEIDON Criteria—The Why. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Aug 17;9.
17. Esteves SC, Carvalho JF, Bento FC, Santos J. A Novel Predictive Model to Estimate the Number of Mature Oocytes Required for Obtaining at Least One Euploid Blastocyst for Transfer in Couples Undergoing in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection: The ART Calculator. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Feb 28;10.
18. Gallego R del, Remohí J, Meseguer M. Time-lapse imaging: the state of the art†. *Biol Reprod*. 2019 Dec 24;101(6):1146–54.
19. Hurtado De Mendoza MV, Cuadros J, Arroyo G, Ten J, Pons MC, Prados F, et al. Criterios ASEBIR de Valoración Morfológica de Oocitos, Embriones Tempranos y Blastocistos Humanos. 3rd ed. Madrid; 2015. 53–57 p.
20. Apter S, Ebner T, Freour T, Guns Y, Kovacic B, le Clef N, et al. Good practice recommendations for the use of time-lapse technology†. *Hum Reprod Open*. 2020 Feb 1;2020(2).

ANEXOS

ANEXO 1

Tabla R1. Resumen de los resultados del análisis descriptivo de las variables cuantitativas del Grupo 1.

Descriptives					
	Edad	Intentos IAH	Periodo entre IAH y FIV-ICSI (meses)	Ovocitos recuperados	Ovocitos MII
N	157	157	157	157	157
Mean	32.8	2.27	5.28	12.8	7.97
Median	33	2	5	11	7
Standard deviation	2.84	1.05	2.54	7.61	4.69
Minimum	22	1	1	1	0
Maximum	37	5	12	46	33
Kurtosis	0.645	-0.983	-0.202	3.04	5.41
Std. error kurtosis	0.385	0.385	0.385	0.385	0.385
Shapiro-Wilk W	0.950	0.873	0.936	0.877	0.897
Shapiro-Wilk p	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001

Descriptives					
	Ovocitos inseminados	Total ovocitos (Inseminados + ICSI)	Ovocitos fecundados	Embriones transferidos	Sacos
N	49	157	157	157	157
Mean	8.33	10.6	7.63	1.68	0.675
Median	8	9	7	2	1
Standard deviation	3.31	6.45	4.72	0.483	0.736
Minimum	4	0	1	1	0
Maximum	16	34	28	3	2
Kurtosis	0.335	1.93	3.27	-1.22	-0.934
Std. error kurtosis	0.668	0.385	0.385	0.385	0.385
Shapiro-Wilk W	0.879	0.895	0.896	0.625	0.764
Shapiro-Wilk p	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001

Descriptives			
	RNV	Embriones vitrificados	Embriones biopsiados
N	157	157	157
Mean	0.631	1.83	0.146
Median	0	1	0
Standard deviation	0.728	2.43	0.876
Minimum	0	0	0
Maximum	2	13	7
Kurtosis	-0.807	3.71	42.4
Std. error kurtosis	0.385	0.385	0.385
Shapiro-Wilk W	0.750	0.760	0.159
Shapiro-Wilk p	<.001	<.001	<.001

Tabla R2. Resumen de los resultados del análisis del coeficiente de Pearson de las variables cuantitativas del Grupo 1.

Correlation Matrix

		Edad	Intentos IAH	Periodo entre IAH y FIV-ICSI (meses)	Ovocitos recuperados	Ovocitos MII	Ovocitos inseminados	Total ovocitos (Inseminados + ICSI)	Ovocitos fecundados	Embriones transferidos	Sacos	RNV	Embriones vitrificados	E bi
Edad	Pearson's r	—												
	p-value	—												
Intentos IAH	Pearson's r	-0.098	—											
	p-value	0.232	—											
Periodo entre IAH y FIV-ICSI (meses)	Pearson's r	0.016	0.442	—										
	p-value	0.845	<.001	—										
Ovocitos recuperados	Pearson's r	0.027	0.053	0.022	—									
	p-value	0.738	0.513	0.784	—									
Ovocitos MII	Pearson's r	0.022	-0.092	-0.039	0.753	—								
	p-value	0.783	0.251	0.628	<.001	—								
Ovocitos inseminados	Pearson's r	0.178	-0.086	0.029	0.545	0.124	—							
	p-value	0.220	0.557	0.843	<.001	0.397	—							
Total ovocitos (Inseminados + ICSI)	Pearson's r	0.051	0.058	-0.013	0.931	0.748	0.625	—						
	p-value	0.526	0.467	0.869	<.001	<.001	<.001	—						
Ovocitos fecundados	Pearson's r	0.020	0.017	-0.024	0.816	0.676	0.494	0.849	—					
	p-value	0.800	0.836	0.767	<.001	<.001	<.001	<.001	—					
Embriones transferidos	Pearson's r	-0.131	-0.114	-0.233	-0.096	0.043	-0.157	0.006	0.071	—				
	p-value	0.102	0.154	0.003	0.229	0.589	0.283	0.941	0.379	—				
Sacos	Pearson's r	-0.098	-0.058	-0.067	0.107	0.103	-0.037	0.158	0.190	0.296	—			
	p-value	0.220	0.467	0.401	0.181	0.200	0.800	0.048	0.017	<.001	—			
RNV	Pearson's r	-0.129	-0.035	-0.058	0.091	0.090	0.030	0.152	0.180	0.276	0.948	—		
	p-value	0.108	0.667	0.471	0.255	0.260	0.836	0.058	0.024	<.001	<.001	—		
Embriones vitrificados	Pearson's r	-0.031	0.031	-0.009	0.442	0.264	0.312	0.441	0.576	-0.195	0.137	0.145	—	
	p-value	0.700	0.698	0.914	<.001	<.001	0.029	<.001	<.001	0.014	0.087	0.070	—	
Embriones biopelados	Pearson's r	0.138	0.005	-0.096	0.092	0.177	-0.059	0.109	0.091	-0.038	-0.085	-0.075	-0.096	—
	p-value	0.085	0.951	0.231	0.252	0.026	0.690	0.174	0.259	0.634	0.291	0.347	0.229	—

Tabla R3. Análisis de los resultados del análisis descriptivo de las variables cualitativas del Grupo 1.

Frequencies of DPI				Frequencies of Embrioscope			
Levels	Counts	% of Total	Cumulative %	Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
No	151	96.2%	96.2%	No	140	89.2%	89.2%
Si	6	3.8%	100.0%	Si	17	10.8%	100.0%

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
No	76	48.4%	48.4%
Si	81	51.6%	100.0%

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
No	140	89.2%	89.2%
Si	17	10.8%	100.0%

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
No	81	51.6%	51.6%
Si	76	48.4%	100.0%

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
No	156	99.4%	99.4%
Si	1	0.6%	100.0%

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
No	65	41.4%	41.4%
Si	92	58.6%	100.0%

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
No	134	85.4%	85.4%
Si	23	14.6%	100.0%

Tabla R4. Tasa de aborto con respecto a las pacientes con gestación del Grupo 1.

Variable	Total
	92 (100%)
Aborto	
No	76 (82.60%)(73.30-89.72)
Si	16 (17.40%)(10.28-26.70)

ANEXO 2

Tabla S1. Test de normalidad de las variables cuantitativas con la variable cualitativa transferencia en día 3 (Grupo 1).

Normality Test (Shapiro-Wilk)

	W	p
Edad	0.960	<.001
Intentos IAH	0.903	<.001
Periodo entre IAH y FIV-ICSI (meses)	0.934	<.001
Ovocitos recuperados	0.914	<.001
Ovocitos MII	0.916	<.001
Ovocitos inseminados	0.898	<.001
Total ovocitos (Inseminados+ICSI)	0.923	<.001
Ovocitos fecundados	0.910	<.001
Embriones transferidos	0.878	<.001
Sacos	0.794	<.001
RNV	0.775	<.001

Note. A low p-value suggests a violation of the assumption of normality

Tabla S2. Test de U de Mann Whitney de las variables cuantitativas con la variable cualitativa transferencia en día 3 (Grupo 1).

Independent Samples T-Test			
		Statistic	p
Edad	Mann-Whitney U	3027	0.219
Intentos IAH	Mann-Whitney U	3140	0.375
Periodo entre IAH y FIV-ICSI (meses)	Mann-Whitney U	3402	1.000
Ovocitos recuperados	Mann-Whitney U	2431	0.002
Ovocitos MII	Mann-Whitney U	2520	0.004
Ovocitos inseminados	Mann-Whitney U	242	0.246
Total ovocitos (Inseminados+ICSI)	Mann-Whitney U	2472	0.002
Ovocitos fecundados	Mann-Whitney U	2190	<.001
Embriones transferidos	Mann-Whitney U	2208	<.001
Sacos	Mann-Whitney U	3098	0.276
RNV	Mann-Whitney U	3090	0.258

Tabla S3. Test de normalidad de las variables cuantitativas con la variable cualitativa transferencia en día 5/6 (Grupo 1).

Normality Test (Shapiro-Wilk)		
	W	p
Edad	0.959	<.001
Intentos IAH	0.874	<.001
Periodo entre IAH y FIV-ICSI (meses)	0.942	<.001
Ovocitos recuperados	0.909	<.001
Ovocitos MII	0.915	<.001
Ovocitos inseminados	0.883	<.001
Total ovocitos (Inseminados+ICSI)	0.921	<.001
Ovocitos fecundados	0.899	<.001
Embriones transferidos	0.759	<.001
Sacos	0.836	<.001
RNV	0.816	<.001

Note. A low p-value suggests a violation of the assumption of normality

Tabla S4. Test de U de Mann Whitney de las variables cuantitativas con la variable cualitativa transferencia en día 5/6 (Grupo 1).

Independent Samples T-Test			
		Statistic	p
Edad	Mann-Whitney U	3095	0.345
Intentos IAH	Mann-Whitney U	3381	0.999
Periodo entre IAH y FIV-ICSI (meses)	Mann-Whitney U	3107	0.365
Ovocitos recuperados	Mann-Whitney U	2100	<.001
Ovocitos MII	Mann-Whitney U	2184	<.001
Ovocitos inseminados	Mann-Whitney U	222	0.102
Total ovocitos (Inseminados+ICSI)	Mann-Whitney U	2077	<.001
Ovocitos fecundados	Mann-Whitney U	1804	<.001
Embriones transferidos	Mann-Whitney U	2816	0.029
Sacos	Mann-Whitney U	2754	0.024
RNV	Mann-Whitney U	2766	0.025

Tabla S5. Test de normalidad de las variables cuantitativas con la variable cualitativa gestación (Grupo 1).

Normality Test (Shapiro-Wilk)		
	W	p
Edad	0.959	<.001
Intentos IAH	0.897	<.001
Periodo entre IAH y FIV-ICSI (meses)	0.939	<.001
Ovocitos recuperados	0.875	<.001
Ovocitos MII	0.895	<.001
Ovocitos inseminados	0.897	<.001
Total ovocitos (Inseminados+ICSI)	0.892	<.001
Ovocitos fecundados	0.896	<.001
Embriones transferidos	0.858	<.001
Sacos	0.716	<.001
RNV	0.707	<.001

Note. A low p-value suggests a violation of the assumption of normality

Tabla S6. Test de U de Mann Whitney de las variables cuantitativas con la variable cualitativa gestación (Grupo 1).

Independent Samples T-Test			
		Statistic	p
Edad	Mann-Whitney U	2914	0.143
Intentos IAH	Mann-Whitney U	3118	0.414
Periodo entre IAH y FIV-ICSI (meses)	Mann-Whitney U	3248	0.717
Ovocitos recuperados	Mann-Whitney U	2789	0.061
Ovocitos MII	Mann-Whitney U	2611	0.014
Ovocitos inseminados	Mann-Whitney U	259	0.664
Total ovocitos (Inseminados+ICSI)	Mann-Whitney U	2451	0.003
Ovocitos fecundados	Mann-Whitney U	2361	0.001
Embriones transferidos	Mann-Whitney U	2464	<.001
Sacos	Mann-Whitney U	512	<.001
RNV	Mann-Whitney U	655	<.001

Tabla S7. Test de normalidad de las variables cuantitativas con la variable cualitativa aborto (Grupo 1).

Normality Test (Shapiro-Wilk)		
	W	p
Edad	0.954	<.001
Intentos IAH	0.874	<.001
Periodo entre IAH y FIV-ICSI (meses)	0.934	<.001
Ovocitos recuperados	0.882	<.001
Ovocitos MII	0.900	<.001
Ovocitos inseminados	0.901	<.001
Total ovocitos (Inseminados+ICSI)	0.900	<.001
Ovocitos fecundados	0.905	<.001
Embriones transferidos	0.722	<.001
Sacos	0.801	<.001
RNV	0.797	<.001

Note. A low p-value suggests a violation of the assumption of normality

Tabla S8. Test de U de Mann Whitney de las variables cuantitativas con la variable cualitativa aborto (Grupo 1).

Independent Samples T-Test		Statistic	p
Edad	Mann-Whitney U	1165.0	0.618
Intentos IAH	Mann-Whitney U	1216.0	0.817
Periodo entre IAH y FIV-ICSI (meses)	Mann-Whitney U	1071.0	0.313
Ovocitos recuperados	Mann-Whitney U	1145.0	0.546
Ovocitos MII	Mann-Whitney U	1126.5	0.481
Ovocitos inseminados	Mann-Whitney U	66.0	0.869
Total ovocitos (Inseminados+ICSI)	Mann-Whitney U	1229.5	0.880
Ovocitos fecundados	Mann-Whitney U	1215.0	0.819
Embriones transferidos	Mann-Whitney U	1146.5	0.483
Sacos	Mann-Whitney U	849.5	0.016
RNV	Mann-Whitney U	612.0	<.001

Tabla S9. Test de normalidad de las variables cuantitativas con la variable cualitativa gemelar (Grupo 1).

Normality Test (Shapiro-Wilk)		
	W	p
Edad	0.956	<.001
Intentos IAH	0.886	<.001
Periodo entre IAH y FIV-ICSI (meses)	0.936	<.001
Ovocitos recuperados	0.878	<.001
Ovocitos MII	0.900	<.001
Ovocitos inseminados	0.895	<.001
Total ovocitos (Inseminados+ICSI)	0.897	<.001
Ovocitos fecundados	0.906	<.001
Embriones transferidos	0.787	<.001
Sacos	0.759	<.001
RNV	0.690	<.001

Note. A low p-value suggests a violation of the assumption of normality

Tabla S10. Test de U de Mann Whitney de las variables cuantitativas con la variable cualitativa gemelar (Grupo 1).

Independent Samples T-Test		Statistic	p
Edad	Mann-Whitney U	1414.5	0.302
Intentos IAH	Mann-Whitney U	1488.0	0.480
Periodo entre IAH y FIV-ICSI (meses)	Mann-Whitney U	1540.5	0.662
Ovocitos recuperados	Mann-Whitney U	1496.0	0.520
Ovocitos MII	Mann-Whitney U	1392.0	0.256
Ovocitos inseminados	Mann-Whitney U	180.0	0.919
Total ovocitos (Inseminados+ICSI)	Mann-Whitney U	1320.0	0.141
Ovocitos fecundados	Mann-Whitney U	1286.0	0.102
Embriones transferidos	Mann-Whitney U	954.5	<.001
Sacos	Mann-Whitney U	63.5	<.001
RNV	Mann-Whitney U	0.0	<.001

Tabla S11. Test Chi cuadrado para la variable transferencia en día 3 y gestación del grupo 1.

Contingency Tables

Transferencia Día 3	Gestación		Total
	No	Si	
No	26	50	76
Si	39	42	81
Total	65	92	157

χ^2 Tests

	Value	df	p
χ^2	3.14	1	0.076
N	157		

Tabla S12. Test Chi cuadrado para la variable transferencia en día 3 y aborto del grupo 1.

Contingency Tables

Transferencia Día 3	Aborto		Total
	No	Si	
No	69	7	76
Si	71	10	81
Total	140	17	157

χ^2 Tests

	Value	df	p
χ^2	0.399	1	0.528
N	157		

Tabla S13. Test Chi cuadrado para la variable transferencia en día 5/6 y gestación del grupo 1.

Contingency Tables

Transferencia Día 5/D6	Gestación		Total
	No	Si	
No	39	42	81
Si	26	50	76
Total	65	92	157

χ^2 Tests

	Value	df	p
χ^2	3.14	1	0.076
N	157		

Tabla S14. Test Chi cuadrado para la variable transferencia en día 5/6 y aborto del grupo 1.

Contingency Tables			
Transferencia Día 5/D6	Aborto		Total
	No	Si	
No	71	10	81
Si	69	7	76
Total	140	17	157

χ^2 Tests			
	Value	df	p
χ^2	0.399	1	0.528
N	157		

ANEXO 3

Tabla T1. Resumen de los resultados del análisis descriptivo de las variables cuantitativas del Grupo 2.

Descriptives						
	Edad	Intentos IAD	Periodo entre IAD y FIV-ICSI (meses)	Ovocitos recuperados	Ovocitos MII	
N	29	29	29	29	29	
Mean	34.1	2.38	5.62	11.1	7.69	
95% CI mean lower bound	33.2	1.99	4.64	8.55	5.56	
95% CI mean upper bound	35.0	2.77	6.60	13.6	9.82	
Median	35	3	6	8	7	
Standard deviation	2.47	1.08	2.69	6.92	5.86	
IQR	2.00	2.00	4.00	8.00	4.00	
Minimum	28	1	1	4	2	
Maximum	37	4	12	33	33	
Kurtosis	0.564	-1.35	0.0825	2.26	12.4	
Std. error kurtosis	0.845	0.845	0.845	0.845	0.845	
Shapiro-Wilk W	0.876	0.833	0.945	0.844	0.699	
Shapiro-Wilk p	0.003	<.001	0.133	<.001	<.001	

Descriptives					
	Ovocitos inseminados	Total ovocitos (Inseminados +ICSI)	Ovocitos fecundados	Embriones transferidos	
N	8	29	29	29	
Mean	13.3	11.3	7.07	1.52	
95% CI mean lower bound	2.02	7.24	5.24	1.33	
95% CI mean upper bound	24.5	15.5	8.89	1.70	
Median	8.50	8	6	2	
Standard deviation	16.2	11.3	5.01	0.509	
IQR	3.75	8.00	7.00	1.00	
Minimum	5	2	1	1	
Maximum	53	58	20	2	
Kurtosis	7.59	10.3	0.475	-2.15	
Std. error kurtosis	1.48	0.845	0.845	0.845	
Shapiro-Wilk W	0.541	0.696	0.903	0.638	
Shapiro-Wilk p	<.001	<.001	0.012	<.001	

Descriptives

	Sacos	RNV	Embriones vitrificados
N	29	29	29
Mean	0.759	0.586	1.55
Std. error mean	0.107	0.105	0.296
95% CI mean lower bound	0.549	0.379	0.971
95% CI mean upper bound	0.968	0.793	2.13
Median	1	1	1
Standard deviation	0.577	0.568	1.59
IQR	1.00	1.00	3.00
Minimum	0	0	0
Maximum	2	2	5
Kurtosis	-0.231	-0.812	0.0699
Std. error kurtosis	0.845	0.845	0.845
Shapiro-Wilk W	0.742	0.722	0.835
Shapiro-Wilk p	<.001	<.001	<.001

Tabla T2. Resumen de los resultados del análisis del coeficiente de Pearson de las variables cuantitativas del Grupo 2.

Correlation Matrix

		Edad	Intentos IAD	Periodo entre IAD y FIV-ICSI (meses)	Ovocitos recuperados	Ovocitos MII	Ovocitos inseminados	Total Ovocitos (Inseminados +ICSI)	Ovocitos fecundados	Embriones transferidos	Sacos	RNV	Embriones vitrificados
Edad	Pearson's r	—											
	p-value	—											
Intentos IAD	Pearson's r	-0.060	—										
	p-value	0.756	—										
Periodo entre IAD y FIV-ICSI (meses)	Pearson's r	0.185	0.186	—									
	p-value	0.336	0.334	—									
Ovocitos recuperados	Pearson's r	-0.036	-0.137	0.120	—								
	p-value	0.853	0.478	0.534	—								
Ovocitos MII	Pearson's r	-0.012	-0.178	0.323	0.818	—							
	p-value	0.952	0.356	0.088	<.001	—							
Ovocitos inseminados	Pearson's r	-0.023	0.221	-0.246	-0.512	-0.349	—						
	p-value	0.957	0.598	0.558	0.194	0.397	—						
Total Ovocitos (inseminados +ICSI)	Pearson's r	-0.052	0.033	0.004	0.523	0.452	0.993	—					
	p-value	0.790	0.866	0.982	0.004	0.014	<.001	—					
Ovocitos fecundados	Pearson's r	-0.145	-0.005	0.031	0.896	0.670	-0.521	0.427	—				
	p-value	0.454	0.980	0.873	<.001	<.001	0.186	0.021	—				
Embriones transferidos	Pearson's r	0.083	-0.045	0.096	0.274	0.200	0.106	0.366	0.392	—			
	p-value	0.668	0.818	0.619	0.151	0.299	0.803	0.051	0.036	—			
Sacos	Pearson's r	-0.026	0.152	0.054	0.156	0.188	-0.430	-0.097	0.278	-0.046	—		
	p-value	0.894	0.432	0.781	0.418	0.328	0.287	0.618	0.145	0.812	—		
RNV	Pearson's r	0.067	0.032	0.104	-0.074	0.153	-0.238	-0.189	-0.015	-0.222	0.775	—	
	p-value	0.728	0.869	0.592	0.702	0.428	0.570	0.327	0.940	0.248	<.001	—	
Embriones vitrificados	Pearson's r	-0.192	0.205	-0.291	0.381	0.126	-0.443	0.080	0.567	-0.056	0.383	0.222	—
	p-value	0.318	0.285	0.126	0.041	0.515	0.272	0.679	0.001	0.772	0.040	0.248	—

Tabla T3. Análisis de los resultados del análisis descriptivo de las variables cualitativas del Grupo

2.

Frequencies of DPI

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
No	29	100.0%	100.0%

Frequencies of Transferencia Día 5/D6

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
No	9	31.0%	31.0%
Si	20	69.0%	100.0%

Frequencies of Transferencia Día 3

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
No	20	69.0%	69.0%
Si	9	31.0%	100.0%

Frequencies of No transferencia

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
No	29	100.0%	100.0%

Frequencies of Gestación

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
No	8	27.6%	27.6%
Si	21	72.4%	100.0%

Frequencies of Transferencia de vitrificados

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
No	25	86.2%	86.2%
Si	4	13.8%	100.0%

Frequencies of Aborto

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
No	24	82.8%	82.8%
Si	5	17.2%	100.0%

Frequencies of Embriones Biopsiados

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
No	29	100.0%	100.0%

Frequencies of Gemelares

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
No	28	96.6%	96.6%
Si	1	3.4%	100.0%

Frequencies of Embrioscope

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
No	28	96.6%	96.6%
Si	1	3.4%	100.0%

Frequencies of Ovocitos vitrificados/mixto

Levels	Counts	% of Total	Cumulative %
No	24	82.8%	82.8%
Si	5	17.2%	100.0%

Tabla T4. Tasa de aborto con respecto a las pacientes con gestación del Grupo 2.

Variable	Total
	21 (100%)
Aborto	
No	16 (76.20%)(52.83-91.78)
Si	5 (23.80%)(8.22-47.17)

ANEXO 4

Tabla U1. Test de normalidad de las variables cuantitativas con la variable cualitativa transferencia en día 3 (Grupo 2).

Normality Test (Shapiro-Wilk)		
	W	p
Edad	0.876	0.003
Intentos IAD	0.865	0.002
Ovocitos recuperados	0.821	<.001
Ovocitos MII	0.730	<.001
Ovocitos inseminados	0.935	0.562
Total Ovocitos (Inseminados +ICSI)	0.790	<.001
Ovocitos fecundados	0.882	0.004
Embriones transferidos	0.674	<.001
Sacos	0.866	0.002
RNV	0.746	<.001

Note. A low p-value suggests a violation of the assumption of normality

Tabla U2. Test de U de Mann Whitney de las variables cuantitativas con la variable cualitativa transferencia en día 3 (Grupo 2).

Independent Samples T-Test			
		Statistic	p
Edad	Mann-Whitney U	66.5	0.271
Intentos IAD	Mann-Whitney U	79.0	0.601
Ovocitos recuperados	Mann-Whitney U	48.0	0.050
Ovocitos MII	Mann-Whitney U	66.5	0.275
Total Ovocitos (Inseminados +ICSI)	Mann-Whitney U	72.5	0.422
Ovocitos fecundados	Mann-Whitney U	45.0	0.035
Embriones transferidos	Mann-Whitney U	85.0	0.806
Sacos	Mann-Whitney U	67.5	0.225
RNV	Mann-Whitney U	88.0	0.936

Tabla U3. Test de T Student de las variables cuantitativas de distribución normal con la variable cualitativa transferencia en día 3 (Grupo 2).

Independent Samples T-Test				
		Statistic	df	p
Periodo entre IAD y FIV-ICSI (meses)	Student's t	-1.94	27.00	0.063
Ovocitos inseminados	Student's t	-18.48	6.00	<.001

Tabla U4. Test de normalidad de las variables cuantitativas con la variable cualitativa transferencia en día 5/6 (Grupo 2).

Normality Test (Shapiro-Wilk)		
	W	p
Edad	0.876	0.003
Intentos IAD	0.865	0.002
Ovocitos recuperados	0.821	<.001
Ovocitos MII	0.730	<.001
Ovocitos inseminados	0.935	0.562
Total Ovocitos (Inseminados +ICSI)	0.790	<.001
Ovocitos fecundados	0.882	0.004
Embriones transferidos	0.674	<.001
RNV	0.746	<.001

Note. A low p-value suggests a violation of the assumption of normality

Tabla U5. Test de U de Mann Whitney de las variables cuantitativas con la variable cualitativa transferencia en día 5/6 (Grupo 2).

Independent Samples T-Test			
		Statistic	p
Edad	Mann-Whitney U	66.5	0.271
Intentos IAD	Mann-Whitney U	79.0	0.601
Ovocitos recuperados	Mann-Whitney U	48.0	0.050
Ovocitos MII	Mann-Whitney U	66.5	0.275
Total Ovocitos (Inseminados +ICSI)	Mann-Whitney U	72.5	0.422
Ovocitos fecundados	Mann-Whitney U	45.0	0.035
Embriones transferidos	Mann-Whitney U	85.0	0.806
RNV	Mann-Whitney U	88.0	0.936

Tabla U6. Test de T Student de las variables cuantitativas de distribución normal con la variable cualitativa transferencia en día 5/6 (Grupo 2).

Independent Samples T-Test				
		Statistic	df	p
Periodo entre IAD y FIV-ICSI (meses)	Student's t	1.94	27.00	0.063
Ovocitos inseminados	Student's t	18.48	6.00	<.001

Tabla U7. Test de normalidad de las variables cuantitativas con la variable cualitativa gestación (Grupo 2).

Normality Test (Shapiro-Wilk)		
	W	p
Edad	0.884	0.004
Intentos IAD	0.889	0.006
Ovocitos recuperados	0.885	0.004
Ovocitos MII	0.715	<.001
Ovocitos inseminados	0.847	0.089
Total Ovocitos (Inseminados +ICSI)	0.748	<.001
Ovocitos fecundados	0.933	0.066
Embriones transferidos	0.725	<.001
Sacos	0.492	<.001
RNV	0.722	<.001

Note. A low p-value suggests a violation of the assumption of normality

Tabla U8. Test de U de Mann Whitney de las variables cuantitativas con la variable cualitativa gestación (Grupo 2).

Independent Samples T-Test		Statistic	p
Edad	Mann-Whitney U	84.00	1.000
Intentos IAD	Mann-Whitney U	68.50	0.439
Ovocitos recuperados	Mann-Whitney U	76.00	0.713
Ovocitos MII	Mann-Whitney U	56.00	0.177
Total Ovocitos (Inseminados +ICSI)	Mann-Whitney U	80.00	0.864
Embriones transferidos	Mann-Whitney U	71.50	0.499
Sacos	Mann-Whitney U	4.00	<.001
RNV	Mann-Whitney U	20.00	<.001

Tabla U9. Test de T Student de las variables cuantitativas de distribución normal con la variable cualitativa gestación (Grupo 2).

Independent Samples T-Test				
		Statistic	df	p
Periodo entre IAD y FIV-ICSI (meses)	Student's t	-0.918	27.00	0.367
Ovocitos inseminados	Student's t	1.225 ^a	6.00	0.267
Ovocitos fecundados	Student's t	-1.305	27.00	0.203

^a Levene's test is significant ($p < .05$), suggesting a violation of the assumption of equal variances

Tabla U10. Test de normalidad de las variables cuantitativas con la variable cualitativa aborto (Grupo 2).

Normality Test (Shapiro-Wilk)		
	W	p
Edad	0.896	0.008
Intentos IAD	0.867	0.002
Ovocitos recuperados	0.870	0.002
Ovocitos MII	0.697	<.001
Ovocitos inseminados	0.704	0.002
Total Ovocitos (Inseminados +ICSI)	0.685	<.001
Ovocitos fecundados	0.954	0.226
Embriones transferidos	0.756	<.001
Sacos	0.761	<.001
RNV	0.774	<.001

Note. A low p-value suggests a violation of the assumption of normality

Tabla U11. Test de U de Mann Whitney de las variables cuantitativas con la variable cualitativa aborto (Grupo 2).

Independent Samples T-Test			
	Statistic	p	
Edad	Mann-Whitney U	59.00	0.977
Intentos IAD	Mann-Whitney U	52.00	0.647
Ovocitos recuperados	Mann-Whitney U	38.00	0.213
Ovocitos MII	Mann-Whitney U	44.00	0.368
Ovocitos inseminados	Mann-Whitney U	5.50	0.651
Total Ovocitos (Inseminados +ICSI)	Mann-Whitney U	40.50	0.272
Embriones transferidos	Mann-Whitney U	39.50	0.182
Sacos	Mann-Whitney U	56.00	0.813
RNV	Mann-Whitney U	20.00	0.009

Tabla U12. Test de T Student de las variables cuantitativas de distribución normal con la variable cualitativa aborto (Grupo 2).

Independent Samples T-Test		Statistic	df	p
Periodo entre IAD y FIV-ICSI (meses)	Student's t	0.378	27.0	0.708
Ovocitos fecundados	Student's t	-1.575	27.0	0.127

Tabla U13. Test de normalidad de las variables cuantitativas con la variable cualitativa gemelar (Grupo 2).

Normality Test (Shapiro-Wilk)		
	W	p
Edad	0.887	0.003
Intentos IAD	0.839	<.001
Ovocitos recuperados	0.856	<.001
Ovocitos MII	0.701	<.001
Ovocitos inseminados	0.911	0.400
Total ovocitos (Inseminados+ICSI)	0.861	<.001
Ovocitos fecundados	0.910	0.013
Embriones transferidos	0.763	<.001
Sacos	0.725	<.001
RNV	0.658	<.001

Note. A low p-value suggests a violation of the assumption of normality

Tabla U14. Test de U de Mann Whitney de las variables cuantitativas con la variable cualitativa gemelar (Grupo 2).

Independent Samples T-Test		Statistic	p
Edad	Mann-Whitney U	13.000	0.865
Intentos IAD	Mann-Whitney U	12.000	0.769
Ovocitos recuperados	Mann-Whitney U	7.500	0.432
Ovocitos MII	Mann-Whitney U	13.500	0.910
Total ovocitos (Inseminados+ICSI)	Mann-Whitney U	12.000	0.779
Ovocitos fecundados	Mann-Whitney U	12.500	0.822
Embriones transferidos	Mann-Whitney U	7.000	0.347
Sacos	Mann-Whitney U	0.500	0.073
RNV	Mann-Whitney U	0.000	0.065

Tabla U15. Test de T Student de las variables cuantitativas de distribución normal con la variable cualitativa gemelar (Grupo 2).

Independent Samples T-Test		Statistic	df	p
Periodo entre IAD y FIV-ICSI (meses)	Student's t	1.42	29.0	0.166
Ovocitos inseminados	Student's t	NaN ^a		

^a One or both groups do not contain enough observations

Tabla U16. Test Chi cuadrado para la variable transferencia en día 3 y gestación del grupo 2.

Contingency Tables

Transferencia Día 3	Gestación		Total
	No	Si	
No	5	15	20
Si	3	6	9
Total	8	21	29

χ^2 Tests

	Value	df	p
χ^2	0.216	1	0.642
N	29		

Tabla U17. Test Chi cuadrado para la variable transferencia en día 3 y aborto del grupo 2.

Contingency Tables

Transferencia Día 3	Aborto		Total
	No	Si	
No	16	4	20
Si	8	1	9
Total	24	5	29

χ^2 Tests

	Value	df	p
χ^2	0.344	1	0.558
N	29		

Tabla U18. Test Chi cuadrado para la variable transferencia en día 5/6 y gestación del grupo 2.

Contingency Tables

Transferencia Día 5/D6	Gestación		Total
	No	Si	
No	3	6	9
Si	5	15	20
Total	8	21	29

χ^2 Tests

	Value	df	p
χ^2	0.216	1	0.642
N	29		

Tabla U19. Test Chi cuadrado para la variable transferencia en día 5/6 y aborto del grupo 2.

Contingency Tables

Transferencia Día 5/D6	Aborto		Total
	No	Si	
No	8	1	9
Si	16	4	20
Total	24	5	29

χ^2 Tests

	Value	df	p
χ^2	0.344	1	0.558
N	29		

ANEXO 5

CERTIFICADO Y COMPROMISOS DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL SOBRE DATOS SEUDONIMIZADOS

D. / D^a. Beatriz Amorocho Llanos, con DNI-NIF 48650512S, en mi propio nombre y representación, y en calidad de investigador principal del Estudio con código de protocolo 2201-ALC-005-BA y título Descripción de los resultados reproductivos en pacientes con fallo de inseminación, por medio del presente,

CERTIFICO

I.- Que tengo intención de desarrollar el Estudio/Proyecto de investigación arriba indicado en el Centro IVI/ Centros IVIs que se indica en el protocolo y que para ello he decidido solicitar la extracción de datos seudonimizados del programa de gestión de historias clínicas de IVI –SIVIS-.

II.- Que existe separación técnica y funcional entre el equipo investigador de este proyecto y el departamento IVI o personas que van a realizar la seudonimización y que conservarán la información que haría posible una reidentificación de los sujetos.

III.- Que, tal y como establece la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, en su Disposición adicional decimoséptima, acepto que se me faciliten los datos seudonimizados que se indican en el protocolo y asumo los siguientes,

COMPROMISOS

PRIMERO. - Me comprometo bajo mi responsabilidad a respetar en todo momento la confidencialidad de los datos que se me faciliten, sin solicitar ningún dato que permita relacionarlos con personas concretas, así como a no realizar o intentar ninguna actividad tendente a la reidentificación de los datos seudonimizados.

SEGUNDO. - Me comprometo asimismo bajo mi responsabilidad a adoptar, en relación a estos datos seudonimizados, medidas de seguridad específicas para evitar tanto el acceso a los mismos por parte de terceros no autorizados como cualquier posible riesgo de reidentificación.

Y para que así conste, firmo el presente en Alicante, a 11 de Abril de 2022

B. Amorocho L.

FDO.: D. / D^a. Beatriz Amorocho Llanos
INVESTIGADOR PRINCIPAL

ANEXO 6

Comité de Ética de la Investigación de
la Universidad Europea

Beatriz Amorocho Llanos
Universidad Europea de Madrid

Villaviciosa de Odón, 29 de julio de 2022

Estimada investigadora:

En relación al Proyecto de Investigación titulado:

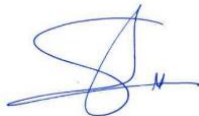
**“Descripción de los resultados reproductivos en pacientes con fallo de
inseminación”,**

este Comité de Ética de la Investigación ha procedido a la revisión del mismo y ha acordado que está en situación de:

APROBADO,

Al proyecto se le ha asignado el código interno **CIPI/22.205**

Atentamente,



Fdo.: Lola Pujol

Secretaría del Comité de Ética de la Investigación