

TRABAJO FIN DE MÁSTER

en

**Biología y Tecnología Aplicada a la
Reproducción Humana Asistida**

Factores predictivos de la supervivencia ovocitaria a la desvitrificación: estudio retrospectivo de 206.244 ovocitos desvitrificados a partir de 10.272 desvitrificaciones de ovocitos de donante

Autor: Maitane Gantxegi Rodríguez

Tutor: Nicolás Prados Dodd

Alcobendas, Septiembre 2022

ÍNDICE

Contenido

TÍTULO	3
RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS	7
RESULTADOS	9
Año de vitrificación.....	9
Edad de las donantes en el momento de la vitrificación.....	10
Número de ovocitos vitrificados en la punción y número de ovocitos desvitrificados por proceso de desvitrificación	11
Clínica que vitrifica	12
Clínica que desvitrifica.....	14
Desvitrificación en la misma clínica (<i>in situ</i>)	16
Análisis de la interacción entre las clínicas y el año de vitrificación.....	17
IMC.....	19
Tipo de estimulación ovárica	19
Uso de anticonceptivos	20
Combinación de medicación.....	20
Cantidad de gonadotropinas totales en la estimulación en unidades	21
Duración de la estimulación ovárica (días).....	23
Número de estimulaciones ováricas	25
Modelos	27
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES	38
AGRADECIMIENTOS	38
BIBLIOGRAFÍA	39

TÍTULO

Factores predictivos de la supervivencia ovocitaria a la desvitrificación: estudio retrospectivo de 206.244 ovocitos desvitrificados a partir de 10.272 desvitrificaciones de ovocitos de donante

RESUMEN

Objetivo: Determinar los distintos factores que predicen la supervivencia ovocitaria.

Material y métodos: Se realizó un estudio de tipo retrospectivo y observacional usando ovocitos de donantes. Se seleccionaron una serie de variables independientes para estudiar su efecto en la supervivencia de estos ovocitos.

Resultados: Las variables IMC, cantidad de gonadotropinas totales en la estimulación en unidades y número de estimulaciones ováricas no fueron significativas, no afectando por tanto a la supervivencia de los ovocitos. Las variables año de vitrificación, edad de las donantes en el momento de la vitrificación, clínica que vitrifica y desvitrifica, desvitrificación *in situ*, tipo de estimulación ovárica, uso de anticonceptivos, combinación de medicación y duración de la estimulación ovárica fueron significativas tras realizar diferentes pruebas estadísticas. Finalmente, solo se introdujeron en el modelo las variables clínica de vitrificación y la duración de la estimulación ovárica por ser las únicas clínicamente relevantes.

Conclusión: De todos los factores estudiados los 2 únicos que influyen en la tasa de supervivencia de los ovocitos de donante son la clínica de vitrificación y el hecho de haber estimulado a la donante 11 o más días.

Palabras clave: Factores predictivos, ovocitos, supervivencia, vitrificación, desvitrificación, donantes, Índice de Masa Corporal (IMC), gonadotropinas, estimulación, anticonceptivos, medicación, *odds ratio* (OR), *riesgo relativo* (RR), Chi cuadrado, Chi cuadrado lineal, regresión logística.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la ovodonación es una Técnica de Reproducción Asistida (TRA) que ofrece la oportunidad a muchas mujeres sin ovocitos o con ovocitos no viables de conseguir un embarazo (1). Los ciclos tradicionales de donación en fresco presentan algunas dificultades, como la necesidad de sincronización del ciclo menstrual entre la donante y la receptora, la imposibilidad de poner en cuarentena los ovocitos para comprobar si hay presencia de enfermedades infecciosas, los largos tiempos de espera de las receptoras o una posible cancelación de ciclo debido a una mala respuesta a la estimulación ovárica, entre otras.

La aplicación de la criopreservación de ovocitos (procedimiento que permite conservar los ovocitos de la paciente manteniendo sus propiedades intactas durante largos períodos de tiempo a temperaturas bajo cero), en los programas de donación permite superar estas limitaciones. Gracias a esta técnica, es posible posponer el uso de ovocitos y permitir la acumulación de estos. Además, hace posible la creación de bancos de ovocitos, permitiendo la sincronización de pacientes y un mejor manejo de los riesgos médicos (2).

Hay 2 técnicas básicas aplicadas a la criopreservación de ovocitos humanos en metafase II; la congelación lenta, dando como resultado que el líquido pase a un estado sólido, y el enfriamiento ultrarrápido mediante vitrificación, que da como resultado un sólido cristalino no amorfo. La tasa de éxito de la vitrificación ha superado desde principios del 2000 a las tasas de la congelación lenta, siendo actualmente la técnica estándar para la criopreservación ovocitaria y consiguiendo resultados similares a los obtenidos con los ovocitos frescos (3). Sea cual sea la técnica aplicada, los ovocitos se colocan en un sistema de transporte y se sumergen en nitrógeno líquido, donde son almacenados a -196° centígrados (4).

Aunque la tasa de supervivencia tras desvitrificar suele ser superior al 90% en ovocitos de donantes, a veces, los ovocitos desvitrificados tienen una menor tasa de supervivencia o tiene lugar un fallo de desvitrificación. Es por ello que se han buscado factores pronósticos de esta baja supervivencia.

Una de las causas de los fallos de desvitrificación es que, durante el proceso de crioconservación, se puede dar lugar a crio-lesiones celulares como el efecto *chilling*, la formación de cristales de hielo y las crio-fracturas. Estas pueden implicar alteraciones de la fisiología del ovocito como el endurecimiento prematuro de la zona pelúcida, daño al

aparato del huso meiótico, fragmentación del ADN, daño a los orgánulos intracelulares, partenogénesis, envejecimiento in vitro y riesgos epigenéticos, aunque algunas de estas alteraciones no están confirmadas (5).

Para evitar estos efectos, durante la vitrificación, los ovocitos se exponen a elevadas concentraciones de crioprotectores (CPA). Los CPA se clasifican en permeables o no permeables según su capacidad para atravesar la membrana celular y entrar en el citoplasma. Debido a las propiedades tóxicas de los CPA, los ovocitos están expuestos a ellos durante un período muy corto (6).

Además de estos daños celulares, hay que tener en cuenta una serie de factores que influyen en la aparición de las crio-lesiones: la relación entre el área superficial y el volumen y la alteración del volumen celular debido a eventos osmóticos durante el equilibrio con los CPA.

Por todos estos factores, para un programa exitoso de banco de ovocitos es imprescindible contar con una tecnología eficiente de congelación/descongelación de ovocitos además de una correcta gestión y estandarización del laboratorio ya que estos son muy vulnerables a la crioconservación.

Los factores que afectan a la criopreservación ovocitaria por cohorte, es decir, por una causa que afecte a todos los ovocitos vitrificados de una donante, son menos estudiados. Algunos factores serían intrínsecos a las donantes como por ejemplo el IMC. Otros factores podrían ser la pauta de estimulación. Y, finalmente, un tercer grupo puede ser (relacionado con lo comentado anteriormente) la correcta gestión y aplicación de la técnica.

Como los factores que afectan a la cohorte no están estudiados se realiza este trabajo para investigar las diferentes causas que puedan estar afectando a esta cohorte.

OBJETIVOS

Estudiar si existen factores pronósticos de la supervivencia de los ovocitos humanos a la desvitrificación mediante un análisis retrospectivo y observacional. En este análisis se estudian las tasas de supervivencia en los centros de reproducción IVI en los últimos 5 años, teniendo en cuenta el efecto del año de vitrificación, la edad de las donantes en el momento de la vitrificación, el número de ovocitos vitrificados en la punción y número de ovocitos desvitrificados por proceso de desvitrificación, la clínica que vitrifica y que desvitrifica, si la desvitrificación se realiza en la misma clínica o no (*in situ*), el IMC, el tipo de estimulación ovárica, la toma o no de anticonceptivos, la combinación de medicación, la cantidad de gonadotropinas totales en la estimulación en unidades, la duración de la estimulación ovárica y el número de estimulaciones ováricas.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue de tipo retrospectivo y observacional desarrollado entre enero de 2017 y diciembre de 2021 en diferentes clínicas de reproducción IVI.

De la base de datos SIVIS se obtuvieron datos registrados de vitrificaciones y desvitrificaciones de 206.244 ovocitos y 10.272 cohortes de ovocitos de una población de estudio de donantes de entre 18 y 35 años. En este trabajo se estudió la supervivencia ovocitaria como variable dependiente definida por ovocito como una variable binaria (supervivencia sí o no). Se seleccionaron una serie de variables independientes para estudiar su efecto en la supervivencia ovocitaria:

- Año de vitricación (variable cualitativa ordinal de 2017 a 2021)
- Edad de las donantes en el momento de la vitricación (variable cuantitativa discreta de 18 a 35)
- Número de ovocitos vitricados en la punción (variable cuantitativa discreta, aunque cuando había más de 21 ovocitos se agruparon todos como el valor 22 debido al bajo número de casos)
- Número de ovocitos desvitrificados por proceso de desvitrificación (variable cuantitativa discreta con la misma salvedad que la variable anterior)
- Clínica que vitrifica (variable cualitativa nominal, anonimizada de A a P)
- Clínica que desvitrifica (variable cualitativa nominal, anonimizada de A a Q)
- Desvitrificación *in situ* (desvitrificado en la misma clínica, variable binaria)
- Índice de Masa Corporal (IMC) (variable categórica ordinal: 16 a 20, 21 a 25, 26 a 30, 31 a 35)
- Cantidad gonadotropinas totales en la estimulación en unidades (variable cualitativa ordinal)
- Tipo de estimulación ovárica (variable binaria)
- Número de estimulaciones ováricas (variable cuantitativa discreta; 1 a 10)
- Duración de la estimulación ovárica (días) (variable cuantitativa discreta de 0 a 20)
- Uso de anticonceptivos (variable binaria)
- Combinación de medicación (variable categórica nominal, hMG, FSH, FSH-hMG, hMG-LA_FSH)

Debido al origen distinto de los datos de las últimas cuatro variables, el porcentaje de datos perdidos fue elevado siendo de 25,4% en las variables número de estimulaciones ováricas y duración de la estimulación ovárica, 25,2% en la variable uso de anticonceptivos y 26,1% en la variable combinación de medicación.

Se calcularon la media, las desviaciones estándar de los diferentes parámetros, la ecuación de la recta (en los casos que se observaba una tendencia lineal) y se realizaron diferentes pruebas estadísticas.

Se realizó la Chi cuadrado y se calcularon los riesgos relativos para las variables binarias. Se realizó la Chi cuadrado lineal para las variables cualitativas ordinales. Se hicieron regresiones logísticas con la supervivencia ovocitaria como variable dependiente y los resultados de la regresión se presentaron como *odds ratios* (OR), intervalos de confianza del 95% y la significación estadística (p). Debido al alto número de casos se fijó la significancia en $p < 0,01$. Para realizar la regresión logística se tomó como referencia en las variables independientes categóricas el factor con el valor de supervivencia más bajo. Para estas pruebas estadísticas se usó el programa SPSS22 (IBM).

Este trabajo se realizó dentro del protocolo de investigación 2007-MAD-050-VV de IVI aprobado en 2020.

RESULTADOS

Año de vitrificación

De un total de 206.244 ovocitos, 177.757 sobrevivieron con una media de supervivencia de un 86,19% (tabla 1).

En el gráfico 1 se observa como a partir de 2019 hay una mejora en la supervivencia.

El análisis mediante la Chi cuadrado lineal muestra que este incremento es significativo ($p < 0,001$).

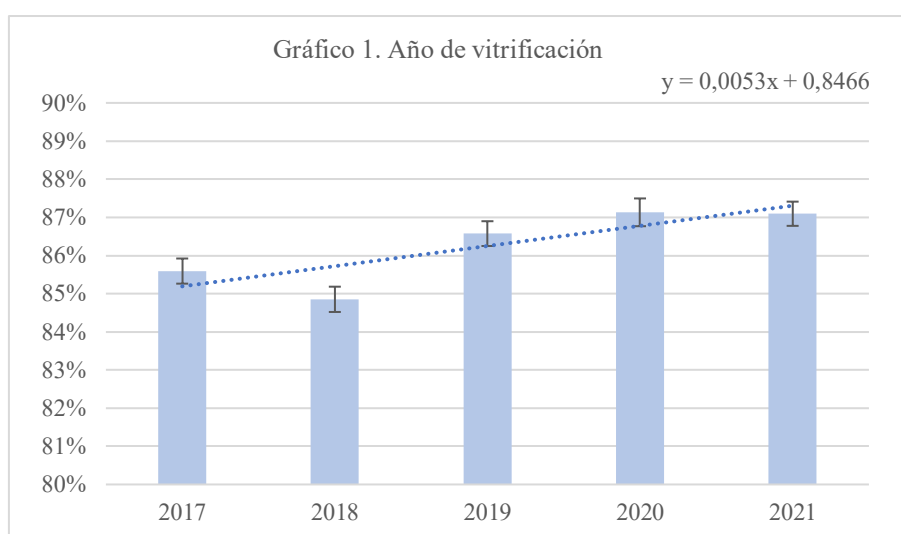
Al realizar la regresión logística se obtiene un $p < 0,001$ y se observa que, efectivamente, a medida que avanzan los años los OR para la supervivencia de los ovocitos han ido aumentando (tabla 2).

Tabla 1: Número de MII descongelados, sobrevividos y porcentaje de supervivencia según el año de vitrificación

Año de vitrificación	nº MII descongelados	nº MII sobrevividos	Porcentaje supervivencia
2017	43651	37362	85,59%
2018	44911	38108	84,85%
2019	42330	36647	86,57%
2020	32516	28332	87,13%
2021	42836	37308	87,09%
Total	206244	177757	86,19%

Tabla 2. OR para la supervivencia ovocitaria ajustados por el efecto del año de vitrificación en 206.244 ovocitos

Año de vitrificación	Odds ratio	IC 95%	Valor p
2017	1,0		<0,001
2018	0,93	0,90 a 0,97	
2019	1,13	1,09 a 1,18	
2020	1,10	1,06 a 1,15	
2021	1,23	1,18 a 1,28	



Edad de las donantes en el momento de la vitrificación

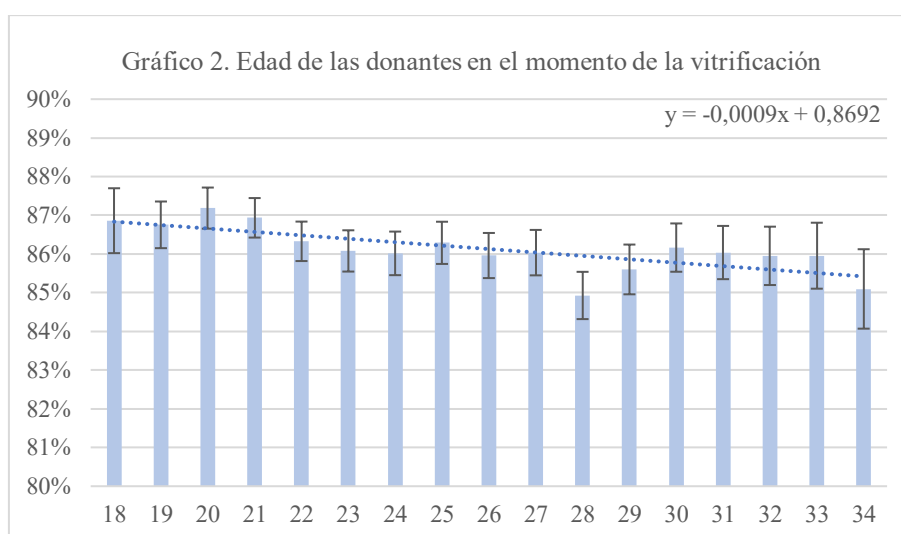
De un total de 206.227 ovocitos de donantes desde los 18 a los 35 años de edad, 177.741 sobrevivieron con una media de supervivencia de un 86,19% (tabla 3).

En el gráfico 2 se observa una tendencia, siendo la supervivencia más elevada hasta los 21 años y empezando a caer a partir de los 22. Esta tendencia se confirma al realizar la línea de tendencia en el Excel.

Al hacer la ecuación de la recta (regresión) se ve que, efectivamente, hay una tendencia lineal y la supervivencia ovocitaria va bajando. Esta tendencia es significativa (Chi cuadrado lineal significativa, $p < 0,001$). En el modelo de regresión logística, la edad de la donante muestra una OR significativa de 0,99 por año (IC95% 0,99 a 1,00; $p < 0,001$).

Tabla 3: Número de MII descongelados, sobrevividos y porcentaje de supervivencia según la edad de las donantes en el momento de la vitrificación

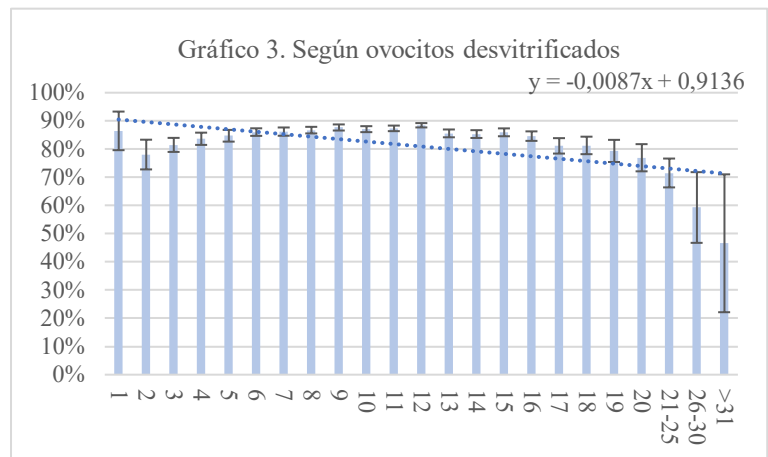
Edades donantes	nº MII descongelados	nº MII sobrevividos	Porcentaje supervivencia
18	6233	5414	86,86%
19	12139	10531	86,75%
20	15225	13274	87,19%
21	16762	14572	86,93%
22	17444	15059	86,33%
23	16192	13938	86,08%
24	14567	12530	86,02%
25	15294	13197	86,29%
26	13640	11725	85,96%
27	13405	11533	86,04%
28	13184	11197	84,93%
29	11459	9809	85,60%
30	11746	10121	86,17%
31	9755	8393	86,04%
32	8165	7018	85,95%
33	6387	5490	85,96%
34	4630	3940	85,10%
Total	206227	177741	86,19%



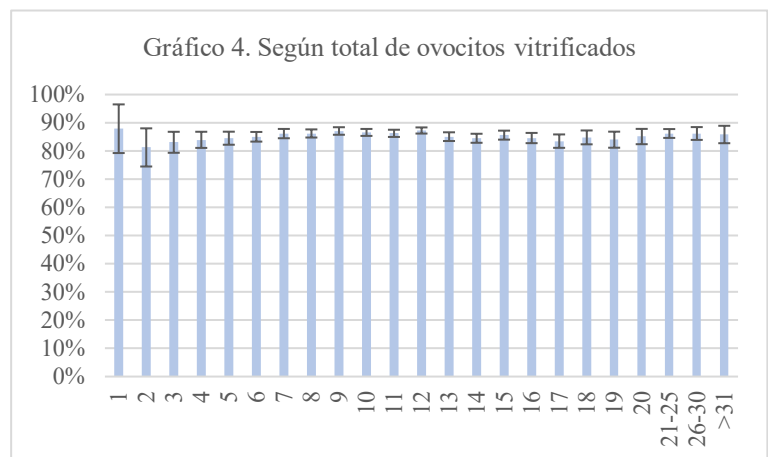
Número de ovocitos vitrificados en la punción y número de ovocitos desvitrificados por proceso de desvitrificación

La tabla 4 representa la supervivencia de 41.554 ovocitos según el número de ovocitos descongelados en cada desvitrificación, cuya supervivencia media es de un 80,93%. En este caso, una misma vitrificación puede tener varias desvitrificaciones. Por ejemplo 10 ovocitos de una misma cohorte se pudieron desvitrificar en diferentes momentos, en 2 tandas de 5 ovocitos cada una. De esta manera, se observa que cuando se desvitrifica un ovocito la media de supervivencia es de un 86,46% y disminuye hasta un 46,59% cuando más de 31 ovocitos son desvitrificados. El gráfico 3 muestra la recta de ajuste de este descenso.

La prueba lineal Chi-cuadrado muestra una asociación lineal descendente significativa ($p < 0,001$).



La tabla 5 representa la supervivencia de 33.142 ovocitos por cohorte vitrificada, cuya supervivencia media es de un 85,24%. Por ejemplo, si se vitrificaron 20 ovocitos y se desvitrificaron por separado en dos días diferentes, se cuenta la supervivencia media de ambos días asignada al grupo de 20. De esta manera, la diferencia entre desvitrificar un ovocito (87,88% de supervivencia) a desvitrificar más de 31 (85,83%) es mínima. En el gráfico 4 se observa cómo la supervivencia es muy parecida independientemente del número de ovocitos desvitrificados.



En este caso, no se encuentra ninguna tendencia lineal significativa (prueba lineal Chi-cuadrado no significativa; $p=0,31$).

Tabla 4: número de desvitrificaciones y porcentaje de supervivencia según la cantidad de ovocitos descongelados

n° MII	n° DV	Porcentaje supervivencia
1	96	86,46%
2	237	78,06%
3	936	81,48%
4	1117	83,65%
5	1156	84,72%
6	2570	86,02%
7	2123	86,19%
8	3233	86,72%
9	3567	87,66%
10	3864	87,07%
11	4359	87,34%
12	6711	88,44%
13	2470	85,56%
14	2524	85,32%
15	2382	85,95%
16	1756	84,60%
17	786	81,14%
18	607	81,29%
19	409	79,35%
20	293	76,93%
21-25	299	71,52%
26-30	59	59,28%
>31	16	46,59%
Total	41554	80,93%

Tabla 5: número de desvitrificaciones y porcentaje de supervivencia según la cantidad de ovocitos vitrificados en la cohorte original

n° MII descongelados	n° MII descongelados	Porcentaje supervivencia
1	55	87,88%
2	128	81,25%
3	390	83,07%
4	632	83,94%
5	938	84,52%
6	1668	85,02%
7	1684	86,15%
8	2185	86,20%
9	2435	87,08%
10	2926	86,57%
11	2801	86,24%
12	3613	87,26%
13	2042	85,06%
14	1973	84,49%
15	1862	85,60%
16	1516	84,58%
17	939	83,48%
18	818	84,81%
19	637	83,99%
20	659	85,11%
21-25	1864	86,20%
26-30	887	86,19%
>31	490	85,83%
Total	33142	85,24%

Clínica que vitrifica

De un total de 200.822 ovocitos de 16 clínicas IVI, 173.290 sobrevivieron con una media de supervivencia de un 86,29% (tabla 6; gráfico 5).

La diferencia entre clínicas es significativa (Chi cuadrado; $p < 0,001$).

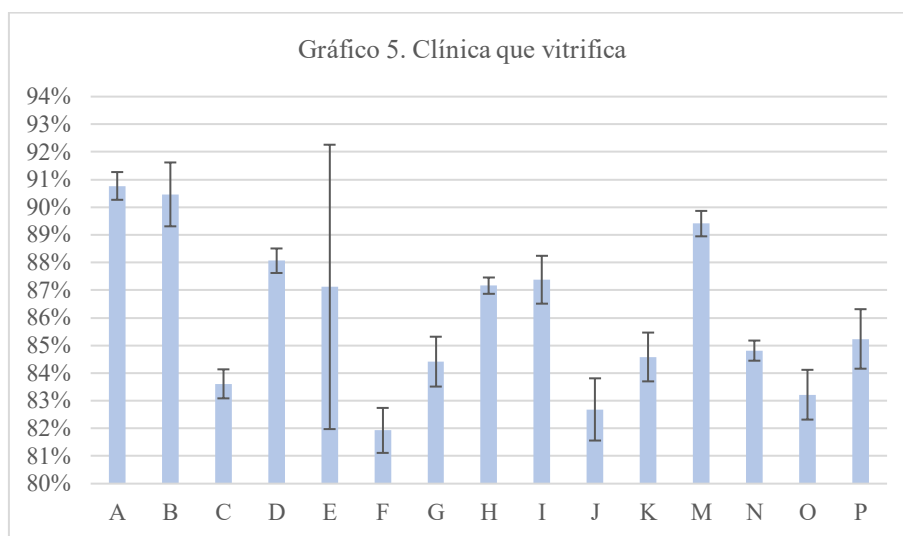
El resultado de la regresión logística es igualmente significativo ($p < 0,001$), pero se observan diferencias entre los OR de las clínicas (tabla 7).

Tabla 6: Número de MII descongelados, sobrevividos y porcentaje de supervivencia según la clínica que vitrifica

Clínica que vitrifica	n° MII descongelados	n° MII sobrevividos	Porcentaje supervivencia
A	12783	11603	90,77%
B	2485	2248	90,46%
C	19097	15967	83,61%
D	20509	18061	88,06%
E	163	142	87,12%
F	8598	7044	81,93%
G	6217	5248	84,41%
H	49268	42943	87,16%
I	5656	4942	87,38%
J	4343	3591	82,68%
K	6434	5442	84,58%
M	17217	15393	89,41%
N	37260	31601	84,81%
O	6620	5509	83,22%
P	4172	3556	85,23%
Total	200822	173290	86,29%

Tabla 7. OR para la supervivencia ovocitaria ajustados por el efecto de la clínica que vitrifica en 200.822 ovocitos

Clínica que vitrifica	Odds ratio	IC 95%	Valor p
F	1,0		<0,001
A	2,17	2,00 a 2,35	
B	2,09	1,81 a 2,42	
C	1,13	1,05 a 1,20	
D	1,63	1,52 a 1,74	
E	1,49	0,94 a 2,37	
G	1,19	1,09 a 1,30	
H	1,50	1,41 a 1,59	
I	1,53	1,39 a 1,68	
J	1,05	0,96 a 1,16	
K	1,05	1,11 a 1,32	
M	1,86	1,73 a 2,00	
N	1,23	1,16 a 1,31	
O	1,09	1,01 a 1,19	
P	1,27	1,15 a 1,41	



Al observar estos resultados se hace una agrupación de las clínicas según el orden de supervivencia, de manera que entre las clínicas de cada grupo no existen diferencias significativas, pero sí entre los distintos grupos de clínicas (tabla 8).

Tras realizar la agrupación, la Chi cuadrado lineal sigue siendo significativa ($p < 0,001$).

La regresión logística también es significativa ($p < 0,001$) (tabla 9).

Tabla 8. Agrupación de las clínicas en 4 grupos por orden de supervivencia

Grupo de clínicas agrupadas	Suma de MII descongelados	Suma de MII sobrevividos	Porcentaje supervivencia
0 (F, J, O)	19561	16144	82,53%
1 (C, E, K)	25694	21551	83,88%
2 (G, N, P)	47649	40405	84,80%
3 (D, H, I)	75432	65945	87,42%
4 (M, B, A)	32485	29244	90,02%
Total	200821	173289	86,29%

Tabla 9. OR para la supervivencia ovocitaria ajustados por el efecto de las clínicas que vitrifican agrupadas en 200.821 ovocitos

Grupo de clínicas agrupadas	Odds ratio	IC 95%	Valor p
0	1,0		<0.001
1	1,1	1,05 a 1,16	
2	1,18	1,13 a 1,23	
3	1,47	1,41 a 1,54	
4	1,91	1,81 a 2,01	

Clínica que desvitrifica

De un total de 200.821 ovocitos de 17 clínicas IVI, 173.289 sobrevivieron con una media de supervivencia de un 86,29% (tabla 10; gráfico 6).

La diferencia entre clínicas es significativa (Chi cuadrado; $p < 0,001$).

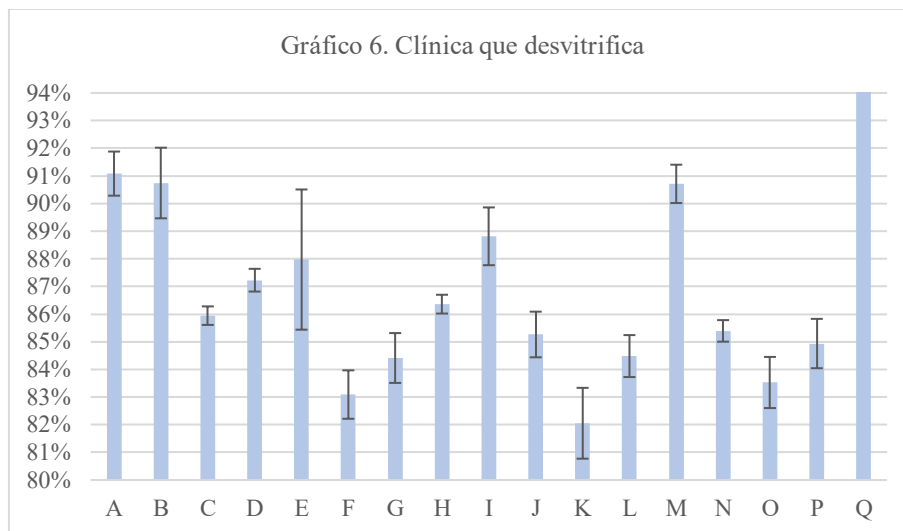
El resultado de la regresión logística es igualmente significativo ($p < 0,001$), pero se observan diferencias entre los OR de las clínicas (tabla 11).

Tabla 10: Número de MII descongelados, sobrevividos y porcentaje de supervivencia según la clínica que desvitrifica

Clínica que desvitrifica	n° MII descongelados	n° MII sobrevividos	Porcentaje supervivencia
A	4901	4464	91,08%
B	1977	1794	90,74%
C	41260	35461	85,95%
D	25361	22122	87,23%
E	632	556	87,97%
F	7032	5843	83,09%
G	6217	5248	84,41%
H	39117	33782	86,36%
I	3496	3105	88,82%
J	7078	6035	85,26%
K	3449	2830	82,05%
L	8752	7394	84,48%
M	6740	6114	90,71%
N	31569	26958	85,39%
O	6168	5152	83,53%
P	6168	2870	84,94%
Q	3693	3561	96,43%
Total	200821	173289	86,29%

Tabla 11. OR para la supervivencia ovocitaria ajustados por el efecto de la clínica que desvitrifica en 200.821 ovocitos

Grupo de clínicas agrupadas	Odds ratio	IC 95%	Valor p
K	1,0		<0,001
A	2,23	1,96 a 2,55	
B	2,14	1,80 a 2,55	
C	1,34	1,22 a 1,47	
D	1,49	1,36 a 1,64	
E	1,6	1,24 a 2,06	
F	1,07	0,97 a 1,20	
G	1,18	1,06 a 1,32	
H	1,39	1,26 a 1,52	
I	1,74	1,52 a 1,99	
J	1,27	1,13 a 1,41	
L	1,19	1,07 a 1,32	
M	2,14	1,90 a 2,41	
N	1,28	1,17 a 1,40	
O	1,11	0,99 a 1,24	
P	1,23	1,08 a 1,40	
Q	5,9	4,86 a 7,17	



Al observar estos resultados se hace una agrupación de las clínicas según el orden de supervivencia de la misma manera que con la variable de clínicas que vitrifican (tabla 12).

Tras realizar la agrupación, se siguen observando diferencias significativas en la Chi cuadrado lineal, $p < 0,001$.

La regresión logística también es significativa ($p < 0,001$) (tabla 13).

Desvitrificación en la misma clínica (*in situ*)

Se observaron las descongelaciones de un total de 200.821 ovocitos. De estos, 173.290 sobrevivieron con una media de supervivencia de un 86,29%. En el grupo de no *in situ* de un total de 45.420 ovocitos, sobrevivieron 39.780 (87,58%), mientras que en el de *in situ* de un total de 155.401 ovocitos sobrevivieron 133.509 (85,91%) (tabla 14).

Tabla 12. Agrupación de las clínicas sin diferencias significativas en 4 grupos por orden de supervivencia

Grupo de clínicas agrupadas	n° MII descongelados	n° MII sobrevividos	Porcentaje supervivencia
0 (F, K, O)	16649	13825	83,04%
1 (E, J, G, L, N, P)	57627	49061	85,14%
2 (C, H)	80377	69243	86,15%
3 (D, I)	28857	25227	87,42%
4 (A, B, M, Q)	17311	15933	92,04%
Total	200821	173289	86,29%

Tabla 13. OR para la supervivencia ovocitaria ajustados por el efecto de las clínicas de desvitrificación agrupadas en 200.821 ovocitos

Grupo de clínicas agrupadas	Odds ratio	IC 95%	Valor p
0	1,0		<0,001
1	1,17	1,12 a 1,23	
2	1,27	1,21 a 1,33	
3	1,42	1,35 a 1,5	
4	2,36	2,21 a 2,53	

Tabla 14: Número de MII descongelados, sobrevividos y porcentaje de supervivencia según la vitrificación y desvitrificación se haya realizado en la misma clínica o no (*in situ*)

<i>In situ</i>	n° MII descongelados	n° MII sobrevividos	Porcentaje supervivencia
No	45420	39780	87,58%
Sí	155401	133509	85,91%
Total	200821	173289	86,29%

La Chi cuadrado es significativa con un valor $p < 0,001$.

El RR es de 1,019 (IC 95% 1,015 a 1,024), lo que significa que la probabilidad de los ovocitos de sobrevivir si no se realiza la vitrificación y desvitrificación de estos en la misma clínica es 1,019 veces mayor que si se realiza *in situ*.

Análisis de la interacción entre las clínicas y el año de vitrificación

Se realiza un modelo de regresión logística con las variables independientes clínica que vitrifica, clínica que desvitrifica, el año de desvitrificación y su interacción respecto a la supervivencia ovocitaria. De esta manera se intenta ver si hay diferencias puntuales de algunas clínicas.

Se observa que la clínica A tiende a tener mejores resultados independientemente de la clínica que desvitrifica (tabla 15). De la misma manera, la clínica H presenta mejores resultados independientemente de la clínica origen de los ovocitos.

También se realiza un modelo de regresión del año de desvitrificación con la clínica que lo ha realizado (y sus combinaciones). Se observa como hay una gran variabilidad con clínicas que sufren mejoras y empeoramientos significativos entre un año y otro (tablas 16 y 17). No se observa ninguna clínica que destaque significativamente a lo largo de los años por oscilar entre mejores y peores resultados. Hay clínicas que consistentemente tienen mejores resultados a lo largo de los distintos años, pero esto es de esperar.

Tabla 15: Interrelación entre la clínica desvitrificación y la de vitrificación			
Clínica de desvitri/vitri	A	K	M
A	16,34 (IC95% 3,59 a 74,36; $p < 0,001$)		
D	5,50 (IC95% 0,94 a 32,04; $p = 0,058$)		
H	12,93 (IC95% 1,26 a 132,63; $p = 0,031$)	7,52 (IC95% 1,03 a 55,15; $p = 0,047$)	7,81 (IC95% 0,83 a 73,66; $p = 0,073$)

Nota: no se ponen las filas y columnas que no contienen valores significativos

Tabla 16: Interrelación entre la clínica desvitrificación y el año de vitrificación				
Clínica de desvitri/año	2018	2019	2020	2021
B				40,25 (IC95% 0,95 a 1700,78; $p=0,053$)
I	3,75 (IC95% 1,12 a 12,49; $p=0,032$)			
M			0,17 (IC95% 0,03 a 0,96; $p=0,045$)	
N	2,26 (IC95% 0,87 a 5,86; $p=0,095$)			
P		3,18 (IC95% 0,84 a 12,08; $p=0,089$)		14,36 (IC95% 1,31 a 157,49; $p=0,029$)
Q	5,29 (IC95% 1,74 a 16,08; $p=0,003$)		3,32 (IC95% 0,84 a 13,05; $p=0,086$)	

Nota: no se ponen las filas y columnas que no contienen valores significativos

Tabla 17: Interrelación entre la clínica de vitrificación y el año de vitrificación				
Clínica de vitri/año	2018	2019	2020	2021
A	0,64 (IC95% 0,40 a 1,02; $p=0,062$)			
I	0,35 (IC95% 0,16 a 0,78; $p=0,010$)	0,52 (IC95% 0,26 a 1,04; $p=0,063$)		
K	2,20 (IC95% 1,25 a 3,89; $p=0,006$)	3,62 (IC95% 2,00 a 6,56; $p<0,001$)	3,97 (IC95% 1,86 a 8,46; $p<0,001$)	3,69 (IC95% 1,59 a 8,54; $p=0,002$)
M		1,65 (IC95% 1,03 a 2,64; $p=0,036$)	2,14 (IC95% 1,09 a 4,18; $p=0,026$)	
N		1,83 (IC95% 1,03 a 3,23; $p=0,039$)		
P				0,28 (IC95% 0,11 a 0,72; $p=0,008$)

Nota: no se ponen las filas y columnas que no contienen valores significativos

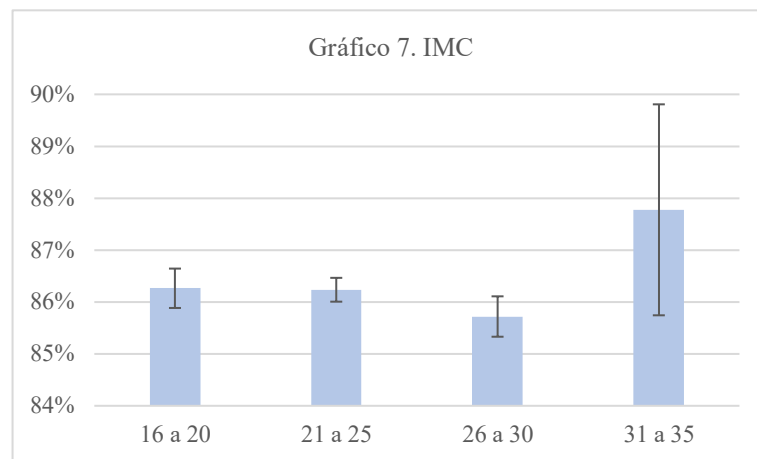
IMC

De un total de 150.162 ovocitos, 129.357 sobrevivieron con una media de supervivencia de un 86,14% (tabla 18; gráfico 7).

La Chi cuadrado lineal no sale significativa ($p=0,124$), por lo se descarta el IMC como variable independiente predictora de la supervivencia ovocitaria.

Tabla 18: Número de MII descongelados, sobrevividos y porcentaje de supervivencia según el IMC

IMC	n° MII descongelados	n° MII sobrevividos	Porcentaje supervivencia
16 a 20	31632	27287	86,26%
21 a 25	86447	74548	86,24%
26 a 30	31085	26646	85,72%
31 a 35	998	876	87,78%
Total	150162	129357	86,14%



Tipo de estimulación ovárica

Se observaron las descongelaciones de un total de 149.905 ovocitos. De estos, 129.147 sobrevivieron con una media de supervivencia de un 86,15% (tabla 19).

El análisis mediante la Chi cuadrado es significativo ($p<0,001$).

El RR es de 1,11 (IC 95% 1,08 a 1,14), lo que significa que la probabilidad de los ovocitos de sobrevivir si la

Tabla 19: Número de MII descongelados, sobrevividos y porcentaje de supervivencia según el tipo estimulación ovárica

Tipo de estimulación	n° MII descongelados	n° MII sobrevividos	Porcentaje supervivencia
Con			
antagonistas (dosis diaria)	81645	69762	85,45%
Sin análogos			
con progestágenos	59719	51882	86,88%
Total	141364	121644	86,05%

estimulación es con antagonistas es 1,11 veces mayor que si se realiza sin análogos con progestágenos.

Uso de anticonceptivos

De un total de 150.180 ovocitos, 129.375 sobrevivieron con una media de supervivencia de un 86,15%. En el grupo que no tomaba anticonceptivos de un total de 79.077 ovocitos, sobrevivieron 68.332 (86,41%), mientras que en que el que se hace uso de ellos de un total de 71.103 ovocitos sobrevivieron 61.043 (85,85%) (tabla 20).

El Chi cuadrado sale significativo ($p=0,002$).

El RR es de 1,007 (IC 95% 1,002 a 1,011), lo que significa que la probabilidad de los ovocitos de sobrevivir si las donantes no toman anticonceptivos es 1,019 veces mayor que si los toman.

Combinación de medicación

De un total de 148.449 ovocitos, 127.909 sobrevivieron con una media de supervivencia de un 86,16% (tabla 21; gráfico 8).

La combinación de medicación es significativa (Chi cuadrado; $p<0,001$).

La tabla 22 muestra que el resultado de la regresión logística es igualmente significativo ($p<0,001$).

Tabla 20: Número de MII descongelados, sobrevividos y porcentaje de supervivencia según el uso de anticonceptivos

Uso de anticonceptivos	n° MII descongelados	n° MII sobrevividos	Porcentaje supervivencia
No	79077	68332	86,41%
Sí	71103	61043	85,85%
Total	150180	129375	86,15%

Tabla 21: Número de MII descongelados, sobrevividos y porcentaje de supervivencia según la combinación medicación

Combinación de medicación	n° MII descongelados	n° MII sobrevividos	Porcentaje supervivencia
hMG	3800	3168	83,37%
FSH	79849	68716	86,06%
FSH-hMG	53526	46493	86,86%
hMG-LA_FSH	11274	9532	84,55%
Total	148449	127909	86,16%

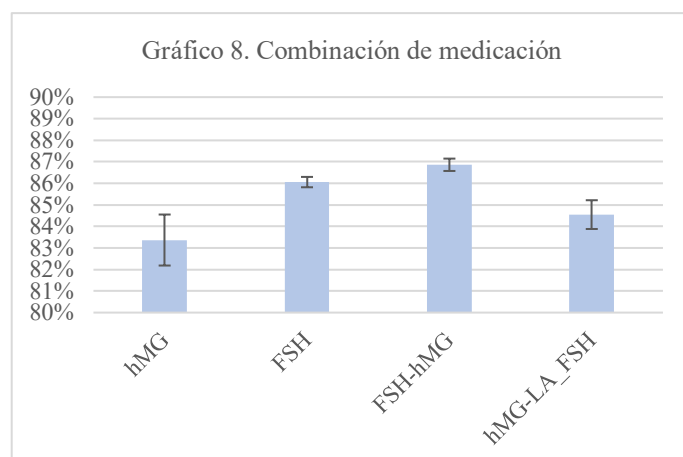


Tabla 22. OR para la supervivencia ovocitaria ajustados por el efecto de la combinación de medicación en 148.449 ovocitos

Combinación de medicación	Odds ratio	IC 95%	Valor p
hMG			<0,001
FSH	1,23	1,13 a 1,34	
FSH-hMG	1,32	1,21 a 1,44	
hMG- LA_FSH	1,09	0,99 a 1,21	

Cantidad de gonadotropinas totales en la estimulación en unidades

hMG

En el primer grupo (751-1.125) de un total de 29 ovocitos, sobrevivieron 27 (93,1%). En el segundo grupo (1.126+) de un total de 3.771 ovocitos sobrevivieron 3.141 (83, 29%) (tabla 19; gráfico 9). Como los grupos son tan extremos se miran los 2 grupos centrales; es decir, 751-1.125 y 11.226 o más (tabla 23). La prueba Chi-cuadrado no es significativa ($p=0,158$).

Gráfico 9: Media de supervivencia según hMG agrupado en 5 grupos basados en el peso (20% cada uno)

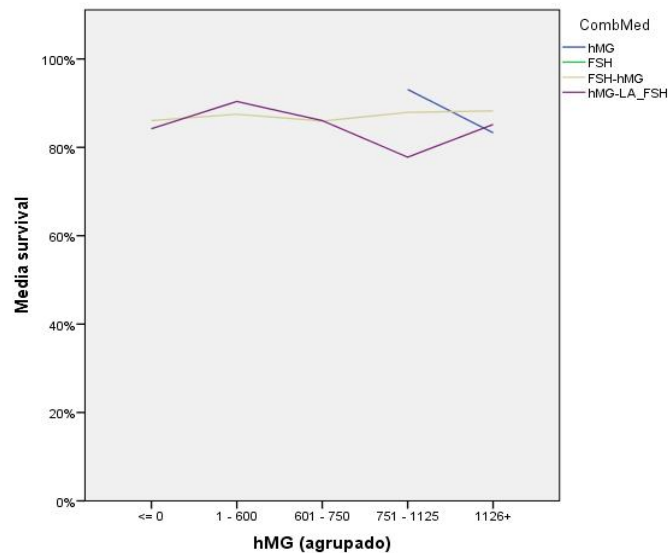


Tabla 23: Número de MII descongelados, sobrevividos y porcentaje de supervivencia según cantidad hMG

hMG	MII descongelados	MII sobrevividos	Porcentaje supervivencia
751 - 1125	29	27	93,10%
1126+	3771	3141	83,29%
Total	3800	3168	83,37%

FSH

De un total de 79.849 ovocitos, 68.716 sobrevivieron con una media de supervivencia de un 86,06% (tabla 24; gráfico 10).

La prueba Chi-cuadrado tampoco es significativa ($p=0,291$).

Gráfico 10: Media de supervivencia según FSH agrupado

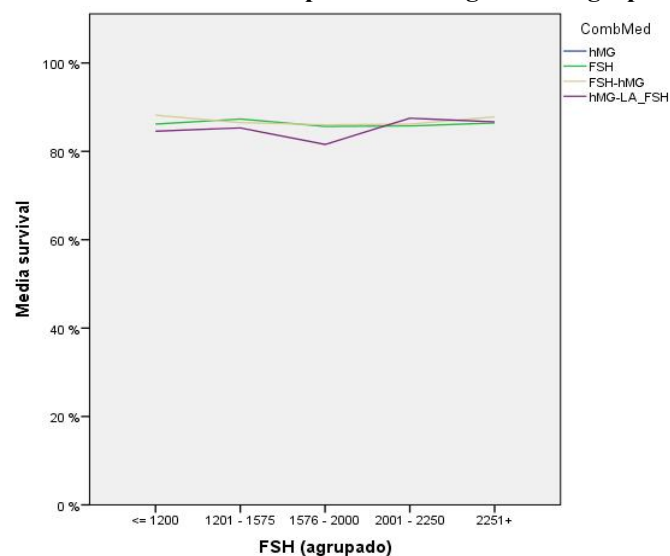


Tabla 24: Número de MII descongelados, sobrevividos y porcentaje de supervivencia según cantidad hMG

FSH	Suma de MII descongelados	Suma de MII sobrevividos	Porcentaje supervivencia
<= 1200	3443	2967	86,17%
1201 - 1575	9942	8681	87,32%
1576 - 2000	23118	19797	85,63%
2001 - 2250	28067	24068	85,75%
2001 - 2250	15279	13203	86,41%
Total	79849	68716	86,06%

FSH respecto a hMG

De un total de 141.364 ovocitos, 121.644 sobrevivieron con una media de supervivencia de un 85,05%. En el grupo de estimulación con antagonistas de un total de 81.645 ovocitos, sobrevivieron 69.762 (85,45%) mientras que, en el grupo sin análogos con progestágenos, de un total de 59.719 ovocitos sobrevivieron 51.882 (86,05%) (tabla 25).

Las distintas combinaciones de medicaciones salen no significativas ($p=0,643$). Por tanto, la cantidad de medicación no es un factor que afecte a la supervivencia ovocitaria.

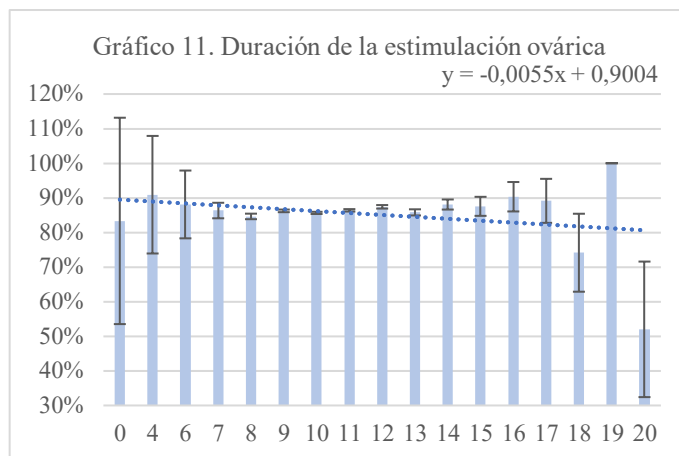
Tabla 25: FSH respecto a hMG

hMG (agrupado)		FSH (agrupado)					Total
		<= 1200	1201 - 1575	1576 - 2000	2001 - 2250	2251+	
<= 0	Recuento	3220	6808	2789	710	303	13830
	%	86,7%	85,8%	85,9%	84,5%	90,7%	86,1%
1 - 600	Recuento	3328	1365	2784	1352	1180	10009
	%	89,4%	84,4%	86,0%	87,5%	89,5%	87,5%
601 - 750	Recuento	1058	3646	1068	4378	452	10602
	%	85,5%	86,8%	81,6%	86,3%	87,4%	85,9%
751 - 1125	Recuento	880	794	1091	458	2045	5268
	%	90,3%	87,3%	87,8%	84,2%	88,1%	87,9%
1126+	Recuento	2151	3023	898	232	480	6784
	%	89,1%	88,6%	89,9%	84,4%	81,5%	88,3%
Total	Recuento	10637	15636	8630	7130	4460	46493
	%	88,2%	86,5%	86,0%	86,2%	87,8%	86,9%

Duración de la estimulación ovárica (días)

De un total de 149.769 ovocitos, 129.017 sobrevivieron con una media de supervivencia de un 86,14% (tabla 26; gráfico 11). Se observan unas diferencias significativas en la asociación lineal (Chi cuadrado lineal, $p<0,001$).

Como hay muchos casos perdidos (25,4%) y la tendencia no está clara a no ser que se estimulasen muy pocos días o muchos, se limita la duración de la estimulación a entre 7 y 15 días. Es decir, los extremos no se tienen en cuenta.



Tras limitar la duración de estimulación ovárica a entre 7 y 15 días, se tienen en cuenta un total de 149.337 ovocitos de los que 128.647 sobrevivieron con una media de supervivencia de un 86,15% (tabla 26, gráfico 12).

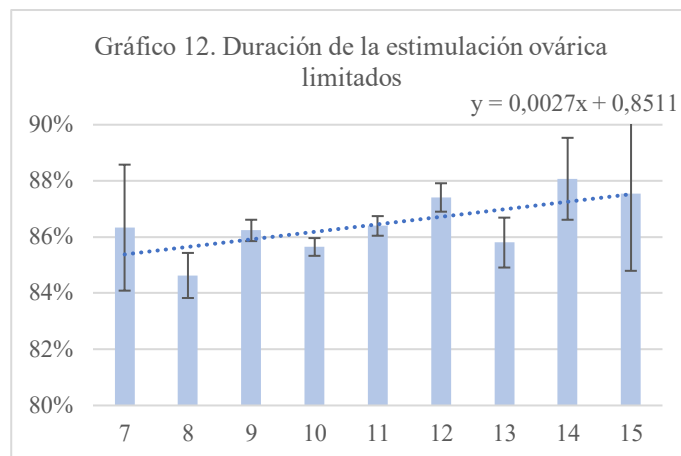
Hay una tendencia significativa (Chi cuadrado lineal significativa, $p < 0,001$). En el modelo de regresión logística, esta variable muestra una OR significativa de 1,03 (IC95% 1,02 a 1,04; $p < 0,001$).

Finalmente, se agrupan los días para ver si hay diferencias significativas entre ellos. Al final de este análisis se ve que la duración de la estimulación se puede dividir en 2 grupos significativamente distintos y que

dentro de cada uno de ellos no existen diferencias significativas entre los distintos días.

Tabla 26: Número de MII descongelados, sobrevividos y porcentaje de supervivencia según la duración de la estimulación ovárica

Duración de la estimulación	n° MII descongelados	n° MII sobrevividos	Porcentaje supervivencia
0	6	5	83,33%
4	11	10	90,91%
6	42	37	88,10%
7	900	777	86,33%
8	7749	6558	84,63%
9	31478	27145	86,23%
10	47428	40620	85,65%
11	36883	31865	86,39%
12	16527	14446	87,41%
13	5923	5082	85,80%
14	1895	1669	88,07%
15	554	485	87,55%
16	186	168	90,32%
17	92	82	89,13%
18	58	43	74,14%
19	12	12	100,00%
20	25	13	52,00%
Total	149769	129017	86,14%



En el grupo <11 de un total de 87.614 ovocitos, sobrevivieron 75.152 (85,78%), mientras que en el grupo ≥ 11 , de un total de 62.155 ovocitos sobrevivieron 53.865 (86,66%) (tabla 27).

La prueba Chi cuadrado es significativa ($p < 0,001$), por lo que, si la duración de la estimulación es menor a 11 días la supervivencia disminuye un 0,88%.

Tabla 27: Número de MII descongelados, sobrevividos y porcentaje de supervivencia según la duración de la estimulación ovárica agrupados

Días de estimulación agrupados	n° MII descongelados	n° MII sobrevividos	Porcentaje supervivencia
<11	87614	75152	85,78%
≥ 11	62155	53865	86,66%
Total	149769	129017	86,14%

El RR es de 1,010 (IC 95% 1,006 a 1,014), por lo que la probabilidad de los ovocitos de sobrevivir es 1,014 veces mayor si la duración de la estimulación de las donantes es igual o mayor a 11 días que si la estimulación tiene una menor duración.

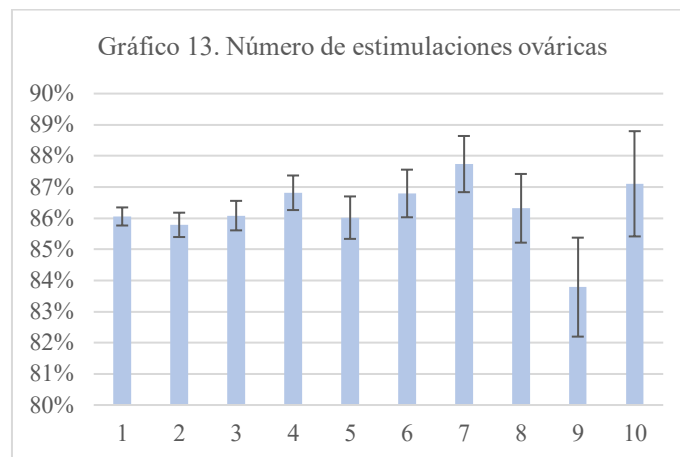
Número de estimulaciones ováricas

Se observaron las descongelaciones de un total de 149.905 ovocitos. De estos, 129.147 sobrevivieron con una media de supervivencia de un 86,15% (tabla 28; gráfico 13).

No se encuentra ninguna tendencia lineal significativa (prueba lineal Chi-cuadrado lineal no significativa; $p = 0,039$).

Tabla 28: Número de MII descongelados, sobrevividos y porcentaje de supervivencia según el número de estimulaciones ováricas

Número de estimulaciones	n° MII descongelados	n° MII sobrevividos	Porcentaje supervivencia
1	54625	47007	86,05%
2	30643	26287	85,78%
3	20520	17664	86,08%
4	14266	12385	86,81%
5	9940	8550	86,02%
6	7526	6532	86,79%
7	5080	4457	87,74%
8	3727	3217	86,32%
9	2066	1731	83,79%
10	1512	1317	87,10%
Total	149905	129147	86,15%



Modelos

Este primer modelo (1) incluye los 9 factores que resultaron significativos (clínica que vitrifica y desvitrifica por los grupos formados, año de vitrificación, edad de las donantes en el momento de la vitrificación, desvitrificación *in situ*, uso de anticonceptivos, días de la estimulación ovárica agrupados, combinación de medicación y tipo de estimulación ovárica).

La regresión logística muestra que las variables clínica de vitrificación, clínica de desvitrificación, año de vitrificación, edad de las donantes en el momento de la vitrificación, días de la estimulación ovárica agrupados y combinación de medicación son significativas ($p < 0,001$). En cambio, las variables desvitrificación *in situ*, uso de anticonceptivos y tipo de estimulación ovárica se descartan y se quitan del modelo al no ser significativas y, por tanto, no afectar a la supervivencia ovocitaria.

Por el principio de parsimonia se quita también la clínica de desvitrificación porque, aunque la diferencia sea significativa, el impacto no es tan grande como la clínica que vitrifica. Es decir, entre las clínicas de la categoría de referencia, siendo estas las que peores resultados tienen, y las otras categorías no hay diferencias. Solo las clínicas muy buenas desvitrifican mejor.

Este modelo 1, debido al alto número de casos perdidos en las variables, días de la estimulación ovárica agrupados, uso de anticonceptivos y la combinación de medicación, presenta un 31% de casos perdidos.

Modelo 1. OR para la supervivencia ovocitaria ajustados por el efecto de los parámetros grupo de clínicas que vitrifican agrupadas, grupo de clínicas que desvitrifican agrupadas, año de vitrificación, edad de las donantes en el momento de la vitrificación, desvitrificación *in situ*, uso de anticonceptivos, días de la estimulación ovárica agrupados, combinación de medicación y tipo de estimulación ovárica

VARIABLES PREDICTIVAS	Odds ratio	IC 95%	Valor p
Grupo de clínicas que vitrifican agrupadas			<0,001
Grupo 1	1,24	1,15 a 1,34	
Grupo 2	1,25	1,17 a 1,34	
Grupo 3	1,58	1,46 a 1,71	
Grupo 4	1,84	1,68 a 2,02	
Grupo de clínicas que desvitrifican agrupadas			<0,001
Grupo 1	1,01	0,93 a 1,10	
Grupo 2	0,98	0,90 a 1,06	
Grupo 3	1,03	0,93 a 1,13	
Grupo 4	1,53	1,37 a 1,72	
Año de vitrificación			<0,001
2018	0,91	0,87 a 0,95	
2019	1,09	1,01 a 1,17	
2020	0,97	0,90 a 1,06	
2021	1,07	0,98 a 1,16	
Edad de las donantes	0,99	0,99 a 0,99	<0,001
Desvitrificación insitu	1,00	0,96 a 1,05	0,95
Uso de anticonceptivos	1,00	0,96 a 1,04	0,92
Días de la estimulación ovárica agrupados	1,09	1,06 a 1,12	<0,001
Combinación de medicación			<0,001
FSH	1,23	1,12 a 1,34	
FSH-hMG	1,23	1,12 a 1,35	
hMG-LA_FSH	1,13	1,02 a 1,25	
Tipo de estimulación ovárica	1,07	0,99 a 1,15	0,08
Constante	4,57		<0,001

El siguiente modelo (2) incluye los parámetros clínica que vitrifica, año de vitrificación, edad de las donantes en el momento de la vitrificación, días de la estimulación ovárica agrupados y combinación de medicación.

En la regresión logística todos los parámetros salen con valor significativo ($p < 0,001$) pero, al observar los años de vitrificación, se ve que en cada año hay mejores resultados, sobre todo el 2021, aunque haya años con malos porcentajes de supervivencia como el 2018 y el 2020. Para valorar la interacción del resto de variables independientemente del año se reduce la base de datos a solo el año 2021 (modelos 3 y 4).

De la misma manera que en el modelo 1, el modelo 2 presenta un elevado número de casos perdidos, en este caso un 26,6%.

Modelo 2. OR para la supervivencia ovocitaria ajustados por el efecto de los parámetros grupo de clínicas que vitrifican agrupadas, año de vitrificación, edad de las donantes en el momento de la vitrificación y días de la estimulación ovárica agrupados

Variables predictivas	Odds ratio	IC 95%	Valor p
Grupo de clínicas que vitrifican agrupadas			<0,001
Grupo 1	1,22	1,15 a 1,29	
Grupo 2	1,27	1,21 a 1,34	
Grupo 3	1,60	1,52 a 1,68	
Grupo 4	2,13	2,00 a 2,28	
Año de vitrificación			<0,001
2018	0,92	0,88 a 0,96	
2019	1,14	1,08 a 1,19	
2020	1,06	1,01 a 1,11	
2021	1,14	1,08 a 1,19	
Edad de las donantes	0,99	0,99 a 0,99	<0,001
Días de la estimulación ovárica agrupados	1,08	1,05 a 1,12	<0,001
Combinación de medicación			<0,001
FSH	1,20	1,10 a 1,31	
FSH-hMG	1,21	1,10 a 1,32	
hMG-LA_FSH	1,10	1,00 a 1,22	
Constante	4,56		<0,001

En el modelo 3 solo se tienen en cuenta los casos del año 2021. En la regresión logística, todos los parámetros, excepto la combinación de medicación, salen con un valor significativo ($p < 0,001$). Al centrarse en este año, la combinación de medicación no es significativa. Es puede explicarse como que existe un factor de confusión del año con la combinación de medicación. También se ve que la edad de las donantes afecta menos.

En este modelo 3 el porcentaje de casos perdidos es de un 22,5%.

Modelo 3. OR para la supervivencia ovocitaria ajustados por el efecto de los parámetros grupo de clínicas que vitrifican agrupadas, edad de las donantes en el momento de la vitrificación, días de la estimulación ovárica agrupados y combinación de medicación

VARIABLES PREDICTIVAS	Odds ratio	IC 95%	Valor p
Grupo de clínicas que vitrifican agrupadas			<0,001
Grupo 1	1,10	0,95 a 1,86	
Grupo 2	0,93	0,83 a 1,05	
Grupo 3	1,50	1,33 a 1,70	
Grupo 4	1,49	1,29 a 1,72	
Edad	0,99	0,98 a 1,00	0,04
Días de la estimulación ovárica agrupados	1,19	1,11 a 1,28	<0,001
Combinación de medicación			0,45
FSH	1,36	0,93 a 1,98	
FSH-hMG	1,34	0,91 a 1,96	
hMG-LA_FSH	1,39	0,92 a 2,12	
Constante	5,09		<0,001

En el modelo final (modelo 4) con casos solo del 2021 solo están las clínicas que vitrifican y los días de estimulación ovárica agrupados. Estos son los principales factores relacionados con la supervivencia de los ovocitos.

El porcentaje de casos perdidos en este modelo es de un 22,5%.

Modelo 4. OR para la supervivencia ovocitaria ajustados por el efecto de los parámetros grupo de clínicas que vitrifican agrupadas, y días de estimulación

Variables predictivas	Odds ratio	IC 95%	Valor p
Grupo de clínicas que vitrifican agrupadas			<0,001
Grupo 1	1,08	0,93 a 1,25	
Grupo 2	0,93	0,82 a 1,04	
Grupo 3	1,49	1,32 a 1,68	
Grupo 4	1,47	1,27 a 1,69	
Días de la estimulación ovárica agrupados	1,19	1,10 a 1,28	<0,001
Constante	5,59		<0,001

Hemos repetido el primer modelo (modelo 1B), quitando todas las variables con datos perdidos para usar todos los datos posibles (grupo de clínicas que vitrifican agrupadas, grupo de clínicas que desvitrifican agrupadas, año de vitrificación, edad de las donantes en el momento de la vitrificación y desvitrificación *in situ*).

La regresión logística muestra que todos los valores son significativos (Chi-cuadrado; $p < 0,001$) excepto la desvitrificación *in situ* ($p = 0,03$), confirmando su exclusión del modelo final.

Modelo 1B. OR para la supervivencia ovocitaria ajustados por el efecto de los parámetros grupo de clínicas que vitrifican agrupadas, grupo de clínicas que desvitrifican agrupadas, año de vitrificación, edad de las donantes en el momento de la vitrificación y desvitrificación *in situ*

Variables predictivas	Odds ratio	IC 95%	Valor p
Grupo de clínicas que vitrifican agrupadas			<0,001
Grupo 1	1,17	1,10 a 1,25	
Grupo 2	1,21	1,14 a 1,29	
Grupo 3	1,51	1,41 a 1,61	
Grupo 4	1,65	1,53 a 1,77	
Grupo de clínicas que desvitrifican agrupadas			<0,001
Grupo 1	0,95	0,89 a 1,02	
Grupo 2	0,94	0,88 a 1,01	
Grupo 3	0,98	0,91 a 1,05	
Grupo 4	1,50	1,37 a 1,65	
Año de vitrificación			<0,001
2018	0,93	0,90 a 0,96	
2019	1,11	1,07 a 1,16	
2020	1,10	1,06 a 1,15	
2021	1,23	1,18 a 1,28	
Edad de las donantes	0,99	0,99 a 0,99	<0,001
Desvitrificación insitu	0,96	0,93 a 1,00	0,03
Constante	6,10		<0,001

Igualmente hemos repetido el modelo 4 manteniendo la edad de las donantes (modelo 4B), confirmando el modelo 4. Aunque se hayan perdido 22% de los datos se considera que ese es mejor.

Por lo tanto, en el modelo final se introducen los parámetros clínicos de grupo de clínicas que vitrifican agrupadas y días de la estimulación ovárica agrupados.

Modelo 4B. OR para la supervivencia ovocitaria ajustados por el efecto de los parámetros grupo de clínicas que vitrifican agrupadas y edad de las donantes en el momento de la vitrificación

Variables predictivas	Odds ratio	IC 95%	Valor p
Grupo de clínicas que vitrifican agrupadas			<0,001
Grupo 1	1,11	1,05 a 1,16	
Grupo 2	1,19	1,14 a 1,24	
Grupo 3	1,49	1,43 a 1,55	
Grupo 4	1,92	1,82 a 2,02	
Edad de las donantes	0,99	0,99 a 0,99	<0,001
Constante	6,22		<0,001

DISCUSIÓN

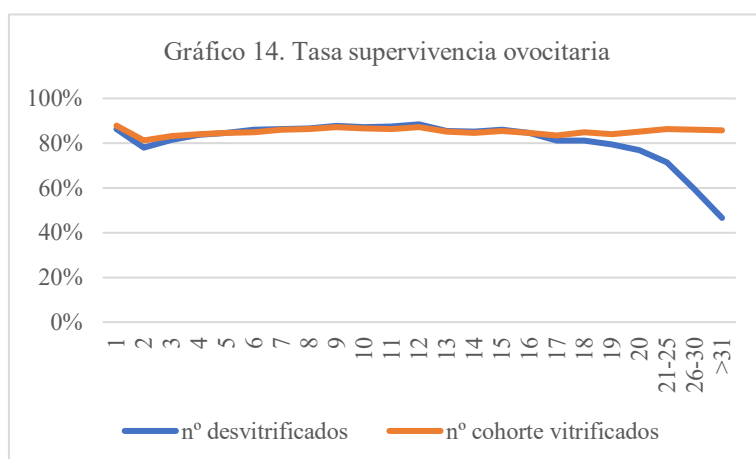
Año de vitrificación

El último año presenta mejor supervivencia que el año inicial de estudio en 2017. Este aumento de supervivencia podría verse debido a que, probablemente, la técnica de vitrificación se puso a punto y en las clínicas que tenían tasas más bajas se reforzó el protocolo y la técnica para mejorar los pequeños fallos que se podían cometer. No se incluye el año en los modelos finales ya que, en primer lugar, las *odds ratio* en el modelo 1 de los distintos años, aunque significativos, son muy bajos. En segundo lugar, no parece una variable muy útil para un modelo predictivo ya que, al ser la diferencia neta de solo 1.5% entre 2017 y 2021 la relevancia clínica es limitada.

Edad de las donantes en el momento de la vitrificación

Aunque la regresión logística sea significativa, el impacto clínico de esta OR es muy limitado ya que, al hacer la curva teórica de supervivencia, se ve que la diferencia neta de los 18 años a los 35 es de 1,44%; es decir, la supervivencia baja de un 86,92% a un 85,48%. De esta forma, por cada año de más que tiene la donante, la supervivencia de sus ovocitos solamente disminuye aproximadamente un 0,09% neto.

Número ovocitos



En el gráfico 14, la línea que representa la tasa de supervivencia según el número de ovocitos desvitrificados (línea azul) podría llevar a pensar que a más ovocitos obtenidos en punción menor sería la supervivencia de estos. Esto no parece correcto ya que cuando se agrupan por cohorte completa desvitrificada (línea naranja) se ve que no hay diferencias.

Esta bajada se podría explicar por el hecho de que, cuando tras una desvitrificación los ovocitos no sobreviven, se siguen desvitrificando ovocitos de la misma cohorte si están disponibles. Es decir, si cuando se desvitrifican unos ovocitos no sobreviven, si la donante tiene más ovocitos de la misma cohorte, se siguen desvitrificando. En cambio, si la desvitrificación va bien, no se desvitrifican más. Como muy pocas veces se descongela una tanda entera de 25 para una sola paciente el número de desvitrificaciones de ovocitos en la primera tabla es mucho menor que en la segunda.

Con esto se concluye que la tasa de supervivencia es independiente del número de ovocitos obtenidos en la punción de la donante. Por lo tanto, la supervivencia de los ovocitos de una donante no se puede medir según el número de ovocitos descongelados parcialmente porque podría resultar en una tasa de supervivencia errónea.

Clínica que vitrifica y desvitrifica

La clínica en la que se vitrifican o desvitrifican los ovocitos es una de las variables que más afecta la supervivencia ovocitaria. En el primer modelo se ve como las *odds ratio* según la clínica que vitrifica son mayores que las de las clínicas que desvitrifican. Esto significa que es más crítico el paso de vitrificación que el de la desvitrificación. Es por ello que, cuando una clínica desvitrifica ovocitos y no sobreviven, es más probable que haya sido un problema de la clínica que ha vitrificado.

Por otro lado, se ve que los resultados son más altos si se envían los ovocitos fuera. Esto sucede porque los ovocitos que se envían fuera suelen ser las mejores cohortes de manera que si una donante desvitrifica mal se tiende a no enviar a otras clínicas sus ovocitos. Por tanto, es de esperar que los que se desvitrifican en la misma clínica tengan peores resultados, aunque la diferencia no sea significativa al introducir la variable en los modelos.

También se observa como hay clínicas que vitrifican o desvitrifican significativamente mejor que otras. Valdría la pena valorar que hace, por ejemplo, la clínica A para tener mejores resultados.

Tipo de estimulación ovárica

Aunque el análisis mediante la Chi cuadrado salga significativo ($p < 0,001$) indicando una supervivencia mayor en el grupo de donantes sin uso de análogos, el RR es muy bajo. Finalmente, esta variable se descarta en los modelos.

Duración de la estimulación ovárica

Al mirar en el gráfico se ve que sí que parece significativo, pero no se ve una tendencia clara si no se cuentan los extremos. Es decir, a partir de 18 días de estimulación la supervivencia baja, pero hay un número bajo de casos. Por lo tanto, aunque salga significativo no se ve nada claro salvo que muchos días de estimulación bajan la supervivencia. Es por esto que se limitan estos días a entre 7 y 15. Tras la realización de diferentes agrupaciones de días y de análisis estadísticos se observa que a 11 días o más de estimulación, la supervivencia ovocitaria es mayor.

Uso de anticonceptivos

Cuando se mira sin ajustar, la diferencia sale significativa (Chi cuadrado; $p = 0,002$), pero la diferencia neta entre no tomar anticonceptivos y tomarlas es 0,6% (RR de 1.007) por lo que la variación es mínima y en el modelo ajustado la variable no es significativa.

Combinación de medicación

Aunque tanto la Chi cuadrado como la regresión logística sean significativa ($p < 0,001$) y la mejor combinación parece que sea FSH hMG, al introducir el parámetro en el modelo se descarta.

Otras variables

Ni el IMC, ni la cantidad de medicación, ni el número de estimulaciones ováricas son variables significativas.

Es curioso que no afecten características físicas de la donante como la edad o el IMC. Tampoco parecen afectar las distintas variables relacionadas con la estimulación ovárica o el número de ovocitos obtenidos. Ambas observaciones probablemente estén relacionadas con la juventud y buena salud reproductiva de las donantes, ya que durante el proceso de selección se descartan las donantes que tienen IMC extremos o presentan baja reserva ovárica u otros problemas de salud. Esto está consonancia con un estudio publicado en *Fertility and Sterility* (7) donde tampoco encontraron diferencias significativas entre el IMC de la donante y la supervivencia a la desvitrificación. También se observa que repetir estimulaciones no afecta a la calidad ovocitaria en lo que respecta a su supervivencia.

Esto es un estudio retrospectivo por lo que habría que hacer un modelo predictivo y ver el grado de ajuste con las vitrificaciones y desvitrificaciones futuras. Una de las limitaciones de este estudio es que se ha usado el año de vitrificación, se tendría que completar este estudio con el año de desvitrificación por si hubiera algún sesgo o tuviera un mayor impacto. Otras limitaciones son el alto número de casos perdidos en algunas de las variables y el hecho de que puede haber muchos otros factores significativos que no se están teniendo en cuenta.

Lo próximo a este trabajo sería definir el fallo de supervivencia ovocitaria y analizar de una forma parecida si es una característica propia, inherente de la donante o de alguna de las variables estudiadas. Por otro lado, sería recomendable aplicar este modelo a otros centros de reproducción para comprobar que las variables significativas realmente lo son. Si así lo fueran sería recomendable prestar más atención a estas para aumentar la supervivencia ovocitaria.

CONCLUSIONES

Entre los factores que afectan significativamente a la supervivencia ovocitaria están la clínica de vitrificación y la duración de la estimulación ovárica, siendo este el factor clínico que más afecta a la supervivencia de los ovocitos.

Entre los que no afectan están el efecto del año de vitrificación, la edad de las donantes en el momento de la vitrificación, el número de ovocitos vitrificados en la punción y número de ovocitos desvitrificados por proceso de desvitrificación, la clínica que desvitrifica, la desvitrificación *in situ*, el IMC, el tipo de estimulación ovárica, la toma o no de anticonceptivos, la combinación de medicación, la cantidad de gonadotropinas totales en la estimulación en unidades y el número de estimulaciones ováricas. A destacar, el número de ovocitos obtenidos no afecta a la tasa de supervivencia ovocitaria de la donante.

AGRADECIMIENTOS

El mayor agradecimiento se lo debo a mi tutor Nicolás Prados Dodd, que ha estado ayudándome y guiándome para poder realizar este trabajo. Ha sido una muy buena experiencia donde gracias a ti he aprendido muchas cosas nuevas. Gracias por el tiempo y esfuerzo que me has dedicado.

También agradecer a todo el equipo docente de este máster por todo el conocimiento que nos habéis ofrecido, y por permitirnos disfrutar de este proceso de aprendizaje. Una especial mención a Viviana Vásquez Cubillos, por toda la ayuda que me ha ofrecido durante mi periodo de prácticas, por su interés y atención en todo momento.

Por último, y no menos importante, agradezco enormemente a mis padres por apoyarme y animarme incondicionalmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Setti AS, Figueira RDCS, Braga DPDAF, Ferreira RC, Iaconelli A, Borges E. Oocyte morphology does not affect post-warming survival rate in an egg-cryobanking donation program. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28(12):1177–81.
2. Argyle CE, Harper JC, Davies MC. Oocyte cryopreservation: Where are we now? *Hum Reprod Update.* 2016;22(4):440–9.
3. Arav A, Natan Y. The Near Future of Vitrification of Oocytes and Embryos: Looking into Past Experience and Planning into the Future. *Transfus Med Hemotherapy.* 2019;46(3):182–6.
4. Pai H, Baid R, Palshetkar N, Pai A, Pai R, Palshetkar R. Oocyte cryopreservation-current scenario and future perspectives: A narrative review. *J Hum Reprod Sci.* 2021;14(4):340–9.
5. Iussig B, Maggiulli R, Fabozzi G, Bertelle S, Vaiarelli A, Cimadomo D, et al. A brief history of oocyte cryopreservation: Arguments and facts. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(5):550–8.
6. Konc J, Kanyó K, Kriston R, Somoski B, Cseh S. Cryopreservation of embryos and oocytes in human assisted reproduction. *Biomed Res Int.* 2014.
7. Xu J, Hipp HS, Capelouto SM, Nagy ZP, Shapiro DB, Spencer JB, et al. The effects of oocyte donor and recipient body mass index on live birth rates and pregnancy outcomes following assisted reproduction. *F S Reports.* 2020; 2(1): 58–66.