



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

PROJECTE FI DE GRAU

**Models estadístics per al nombre
d'implantacions i de naixements en
les tècniques de reproducció
humana assistida**

Autora:
Amanda FERNÁNDEZ

Supervisor:
Xavier BARDINA

6 de setembre de 2013

Índex de taules	5
Agraïments	8
Abstract	9
1 Introducció	12
2 Tècniques de reproducció humana assistida	15
2.1 Introducció	15
2.2 Tècniques RHA	16
2.2.1 Tècnica FIV	16
2.2.2 Tècnica ICSI	17
2.3 Estat dels embrions i provenença dels gàmetes	19
2.4 Presentació de les dades	21
2.4.1 Exemple principal	21
2.4.2 Exemples secundaris	22
3 Extensions de la distribució Binomial	24
3.1 Distribució de probabilitats real	24
3.2 Exemples	29
3.2.1 La distribució Binomial	29
3.2.2 La distribució Hipergeomètrica	29
3.2.3 El model Additiu	30
3.2.4 El model Multiplicatiu	31
3.2.5 Altres possibles models	33
4 Tècniques i mètodes estadístics	34
4.1 Estimació de les probabilitats d'èxit	34
4.1.1 Exemple principal	35
4.1.2 Exemples secundaris	38
4.1.3 El problema amb la distribució Hipergeomètrica	43
4.2 Bondat de l'ajust	44

4.2.1	La prova	44
4.2.2	Limitacions	45
4.2.3	Estudi de simulació	46
4.2.4	Aplicació a les nostres dades	48
5	Resultats i conclusions	51
5.1	Exemple principal	51
5.2	Exemples secundaris	56
5.2.1	Per Catalunya	56
5.2.2	Per altres països d'Europa	64
5.3	Idees principals de les conclusions	66
6	Bibliografia	68
A	Resultats per Espanya	69
A.1	Les implantacions	69
A.1.1	Estimació dels paràmetres d'interès	69
A.1.2	La prova de bondat d'ajust	70
A.2	Els naixements	73
A.2.1	Estimació dels paràmetres d'interès	73
A.2.2	La prova de bondat d'ajust	73
B	Resultats per Catalunya	78
B.1	Les implantacions	78
B.1.1	Estimació dels paràmetres d'interès	78
B.1.2	La prova de bondat d'ajust	80
B.2	Els naixements	90
B.2.1	Estimació dels paràmetres d'interès	90
B.2.2	La prova de bondat d'ajust	92
C	Resultats per altres països d'Europa	102
C.1	Els naixements	102
C.1.1	Estimació dels paràmetres d'interès	102
C.1.2	La prova de bondat d'ajust	105
D	Sintaxis d'R	112
D.1	Exemple principal	112
D.2	Exemple secundari: Catalunya	120
D.3	Exemple secundari: Europa	130

Índex de taules

4.1 Estructura de les dades per Espanya	35
4.2 Estimadors amb els models proposats 3.2	37
5.1 Paràmetres pel model Additiu per les implantacions espanyoles.	53
5.2 Probabilitats d'implantació sota el model Additiu per Espanya.	53
5.3 Paràmetres pels naixements a Espanya sota el model Additiu.	55
5.4 Paràmetres pels naixements en Espanya sota el model Binomial retardat 1.	55
5.5 Probabilitats de naixement sota el model Additiu per Espanya.	56
5.6 Probabilitats de naixement sota el model Binomial retardat 1 per Espanya.	56
5.7 Probabilitats d'implantació pel segon model Binomial retardat per Catalunya.	59
5.8 Probabilitats d'implantació pel primer model Binomial retardat per Cata- lunya.	59
5.9 Probabilitats d'implantació sota el model Additiu per Catalunya.	60
5.10 Probabilitats de naixement pel segon model Binomial retardat per Catalunya.	62
5.11 Probabilitats de naixement pel model Additiu per Catalunya.	63
5.12 Probabilitats de naixement pel primer model Binomial retardat per Catalunya.	63
5.13 Paràmetres d'interès estimats sota el model Additiu per Espanya.	65
5.14 Paràmetres d'interès estimats sota el model Binomial retardat 1 per França.	65
5.15 Probabilitats d'èxit estimades sota el model Additiu per Espanya.	65
5.16 Probabilitats d'èxit estimades sota el model Binomial 1 per França.	65
A.1 Implantacions Espanya: Estimació d' α , θ i p pel model Additiu i Multiplicatiu.	69
A.2 Implantacions Espanya: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 i \hat{p}_3	69
A.3 Implantacions Espanya: Freqüències observades.	70
A.4 Implantacions Espanya: Freqüències esperades sota el model Binomial. . .	70
A.5 Implantacions Espanya: Freqüències esperades sota el model Additiu. . . .	70
A.6 Implantacions Espanya: Freqüències esperades sota el model Multiplicatiu.	70
A.7 Implantacions Espanya: Freqüències esperades sota el Binomial retardat 1.	71
A.8 Implantacions Espanya: Freqüències esperades sota el Binomial retardat 2.	71
A.9 Implantacions Espanya: Exemple estudi simulació pel model Binomial . . .	71
A.10 Implantacions Espanya: Exemple estudi simulació pel model Multiplicatiu	72
A.11 Implantacions Espanya: p-valors prova <i>Khi-quadrat de Pearson</i> i prova <i>raó de versemblances</i> en verd.	72

A.12	Implantacions Espanya: P-valors prova <i>Khi-quadrat de Pearson</i>	72
A.13	Naixements Espanya: Estimació d' α , θ i p pel model Additiu i Multiplicatiu.	73
A.14	Naixements Espanya: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 i \hat{p}_3	73
A.15	Naixements Espanya: Freqüències observades.	74
A.16	Naixements Espanya: Freqüències esperades sota el model Binomial.	74
A.17	Naixements Espanya: Freqüències esperades sota el model Additiu.	74
A.18	Naixements Espanya: Freqüències esperades sota el model Multiplicatiu.	74
A.19	Naixements Espanya: Freqüències esperades sota el Binomial retardat 1.	75
A.20	Naixements Espanya: Freqüències esperades sota el Binomial retardat 2.	75
A.21	Naixements Espanya: Exemple estudi simulació pel model Binomial.	75
A.22	Naixements Espanya: Exemple estudi simulació pel model Additiu.	76
A.23	Naixements Espanya: Exemple estudi simulació pel model Multiplicatiu.	76
A.24	Naixements Espanya: Exemple estudi simulació pel Binomial retardat 1.	76
A.25	Naixements Espanya: Exemple estudi simulació pel Binomial retardat 2.	76
A.26	Naixements Espanya: p-valors prova <i>Khi-quadrat de Pearson</i> i prova <i>raó de versemblances</i> en verd.	77
A.27	Naixements Espanya: P-valors prova <i>Khi-quadrat de Pearson</i>	77
B.1	Implantacions Catalunya: Estimació d' α , θ i p pel model Additiu i Multiplicatiu.	78
B.2	Implantacions Catalunya: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 i \hat{p}_3	79
B.3	Implantacions Catalunya: Freqüències observades	80
B.4	Implantacions Catalunya: Freqüències esperades sota el model Binomial.	81
B.5	Implantacions Catalunya: Freqüències esperades sota el model Additiu.	82
B.6	Implantacions Catalunya: Freqüències esperades sota el model Multiplicatiu.	83
B.7	Implantacions Catalunya: Freqüències esperades sota el Binomial retardat 1.	84
B.8	Implantacions Catalunya: Freqüències esperades sota el Binomial retardat 2.	85
B.9	Implantacions Catalunya: Exemple estudi simulació pel model Binomial.	86
B.10	Implantacions Catalunya: Exemple estudi simulació pel model Additiu.	86
B.11	Implantacions Catalunya: Exemple estudi simulació pel model Multiplicatiu.	86
B.12	Implantacions Catalunya: Exemple estudi simulació pel Binomial retardat 1.	87
B.13	Implantacions Catalunya: Exemple estudi simulació pel Binomial retardat 2.	87
B.14	Implantacions Catalunya: p-valors de les proves sota el model Binomial.	87
B.15	Implantacions Catalunya: p-valors de les proves sota el model Additiu.	88
B.16	Implantacions Catalunya: p-valors de les proves sota el model Multiplicatiu.	88
B.17	Implantacions Catalunya: p-valors de les proves sota el Binomial retardat 1.	88
B.18	Implantacions Catalunya: p-valors de les proves sota el Binomial retardat 2.	89
B.19	Implantacions Catalunya: P-valors prova <i>Khi-quadrat de Pearson</i>	89
B.20	Naixements Catalunya: Estimació d' α , θ i p pel model Additiu i Multiplicatiu.	90
B.21	Naixements Catalunya: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 i \hat{p}_3	91
B.22	Naixements Catalunya: Freqüències observades	92
B.23	Naixements Catalunya: Freqüències esperades sota el model Binomial.	93

B.24 Naixements Catalunya: Freqüències esperades sota el model Additiu.	94
B.25 Naixements Catalunya: Freqüències esperades sota el model Multiplicatiu.	95
B.26 Naixements Catalunya: Freqüències esperades sota el Binomial retardat 1.	96
B.27 Naixements Catalunya: Freqüències esperades sota el Binomial retardat 2.	97
B.28 Naixements Catalunya: Exemple estudi simulació pel model Binomial.	98
B.29 Naixements Catalunya: Exemple estudi simulació pel model Additiu.	98
B.30 Naixements Catalunya: Exemple estudi simulació pel model Multiplicatiu.	98
B.31 Naixements Catalunya: Exemple simulació pel model Binomial retardat 1.	99
B.32 Naixements Catalunya: Exemple simulació pel model Binomial retardat 2.	99
B.33 Naixements Catalunya: p-valors de les proves sota el model Binomial.	99
B.34 Naixements Catalunya: p-valors de les proves sota el model Additiu.	100
B.35 Naixements Catalunya: p-valors de les proves sota el model Multiplicatiu.	100
B.36 Naixements Catalunya: p-valors de les proves sota el Binomial retardat 1.	100
B.37 Naixements Catalunya: p-valors de les proves sota el Binomial retardat 2.	101
B.38 Naixements Catalunya: P-valors prova <i>Khi-quadrat de Pearson</i>	101
C.1 Altres països d'Europa: Estimació d' α , θ i p pel model Additiu i Multiplicatiu.	102
C.2 Països d'Europa: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 , \hat{p}_3 i \hat{p}_4 sota la llei de probabilitats real.	103
C.3 Països d'Europa: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 , \hat{p}_3 i \hat{p}_4 sota el model Binomial.	103
C.4 Països d'Europa: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 , \hat{p}_3 i \hat{p}_4 sota el model Additiu.	103
C.5 Països d'Europa: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 , \hat{p}_3 i \hat{p}_4 sota el model Multiplicatiu.	104
C.6 Països d'Europa: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 , \hat{p}_3 i \hat{p}_4 sota el Binomial retardat 1.	104
C.7 Països d'Europa: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 , \hat{p}_3 i \hat{p}_4 sota el model Binomial retardat 2.	104
C.8 Altres països d'Europa: Estimació de p_3 per cada model.	105
C.9 Altres països d'Europa: Estimació de p_4 per cada model.	105
C.10 Països d'Europa: Freqüències observades.	106
C.11 Països d'Europa: Freqüències esperades sota el model Binomial.	106
C.12 Països d'Europa: Freqüències esperades sota el model Additiu.	106
C.13 Països d'Europa: Freqüències esperades sota el model Multiplicatiu.	107
C.14 Països d'Europa: Freqüències esperades sota el model Binomial retardat 1.	107
C.15 Països d'Europa: Freqüències esperades sota el model Binomial retardat 2.	108
C.16 Països d'Europa: Exemple estudi simulació pel model Additiu.	108
C.17 Països d'Europa: Exemple estudi simulació pel model Binomial retardat 1.	109
C.18 Països d'Europa: Exemple estudi simulació pel model Binomial retardat 2.	109
C.19 Països d'Europa: p-valors de les proves sota el model Additiu.	110
C.20 Països d'Europa: p-valors de les proves sota el model Binomial retardat 1.	110
C.21 Països d'Europa: p-valors de les proves sota el model Binomial retardat 2.	110
C.22 Països d'Europa: P-valors prova <i>Khi-quadrat de Pearson</i>	111

Agraïments

ALS MEUS PARES, A L'ORIOI I AL XAVIER BARDINA.

Abstract

Les tècniques de reproducció humana assistida (RHA) són una eina que en l'actualitat ajuden a moltes parelles amb problemes de fertilitat a tenir fills. Existeixen diferents tècniques a l'hora de realitzar la fecundació de l'òocit i l'espermatozoide de la mateixa manera que existeixen diferents formes d'obtenir aquests gàmetes i de mantenir-los. Des del punt de vista estadístic és interessant poder mesurar l'eficàcia d'aquestes tècniques, és a dir, calcular les probabilitats d'experimentar un èxit. La majoria d'estudis relacionats amb aquest tema consideren un èxit en la reproducció humana assistida la implantació de l'embrió transferit a l'úter de la mare (el que sorgeix de la fecundació dels gàmetes) o el naixement d'un nadó viu. En l'estimació de les probabilitats d'èxit en les tècniques de RHA, el model Binomial no és un model adequat donat que no estima convenientment dites probabilitats. Això es deu a que l'escenari que planteja el model Binomial (esdeveniments i.i.d) no s'ajusta al que es dona en el camp de la RHA, ja que, suposem que els diferents embrions que es transfereixen a l'úter de la mare amb alguna de les tècniques de reproducció humana assistida tenen la mateixa probabilitat d'implantar-se i desenvolupar-se fins al naixement d'un nadó viu, però s'ha estudiat amb detall que aquests no són independents i, per

tant, l'èxit en un d'ells està relacionat amb l'èxit en un altre. Tot i això, el model Binomial és el model que normalment s'utilitza quan es volen donar a conèixer les probabilitats d'implantació dels embrions a l'úter de la mare o de naixement de nadó/ns vius (èxits) segons el nombre d'embrions transferits mitjançant alguna tècnica de reproducció humana assistida. Si es pensa en el cas més senzill, un model que suposi únicament que els diferents esdeveniments observats estan idènticament distribuïts, aquest model dependrà de tants paràmetres com variables es sumin (el model real del problema plantejat), però si no volem que el model proposat depengui de tants paràmetres hem d'imposar noves restriccions que s'ajustin convenientment a l'escenari que es presenta en el problema de la RHA. En aquesta línia, es proposen quatre nous models que surten d'imposar la condició de distribució idèntica entre els esdeveniments i, per cadascun d'ells, una condició pròpia pels diferents esdeveniments que fa que els models proporcionin diferents probabilitats d'èxit en les tècniques de RHA.

Amb això, suposem que el model Binomial, que normalment s'usa, no és l'adequat per estimar les probabilitats d'èxit perquè, pel que suposa, no s'ajusta bé a l'escenari descrit pel nostre problema.

Concretament, no és un bon model perquè s'observa que els diferents embrions que es transfereixen gràcies a les tècniques de RHA estan relacionats positivament, és a dir, que col·laboren conjuntament a l'hora d'implantar-se a l'úter de la mare un cop s'han transferit. També perquè vam observar que el nombre de gestacions gemel·lars és superior al que s'esperaria sota el model Binomial. Amb aquest escrit volem estudiar els nous models que es proposen amb la finalitat de trobar si algun d'ells s'ajusta convenientment al problema que s'estudia, és a dir, si algun d'ells estima acuradament les probabilitats d'implantació d'embrions a l'úter de la mare i de naixement de nadons vius gràcies a les tècniques de reproducció humana assistida. Si això es dona, amb l'escrit, es podrà proposar i argumentar que l'ús del nou model en l'estimació de les probabilitats d'èxit per les diferents tècniques de reproducció humana assistida és més adient que l'ús del model Binomial que, també gràcies a aquest, es demostrarà que no s'ajusta convenientment a l'escenari que planteja el problema que estudiarem.

Després d'estudiar l'ajust de cada model proposat (incloent el model Binomial) sobre un conjunt de dades d'Espanya, Catalunya i altres països d'Europa estimant les probabilitats d'èxit sota el model real considerat i sobre cadascuna de les propostes i avaluant amb una prova estadística de bondat d'ajust com s'assemblen aquestes estimacions, es va concloure que el model Additiu era el millor model per estimar les probabilitats d'èxit que ens interessien. El model Additiu suposa, d'una banda, que els diferents embrions transferits estan idènticament distribuïts i, per tant, que tenen la mateixa probabilitat d'èxit

i, d'una altra, que les interaccions de més de dues variables només depenen de les interaccions de les variables dos a dos de manera additiva. Amb aquesta idea, es proposa el model Additiu com a alternativa al model Binomial per estimar les probabilitats d'èxit en les tècniques de RHA i, amb aquest escrit, s'argumenta l'afirmació feta de que el model Additiu és més adient que el model Binomial i que els altres models proposats per estimar les probabilitats d'interès.

Assisted reproductive techniques (ARTs) are tools that currently help many infertile or sterile couples to have children. There are different techniques for getting the fertilisation of the oocyte and the sperm (embryo) in the same way that there are different methods to get these gametes and keep them in a good conditions. From a statistical point of view, we focus on the study of the effectiveness of these techniques by the estimation of success probabilities which, according to the information given by several studies surrounding this issue, a success in ARTs is defined as a pregnancy or a birth of a healthy baby after the embryos were transferred to mother uterus by a technique of assisted reproductive.

In the estimation of the probabilities of success in ARTs, the Binomial model is not a suitable model because it does not give a proper estimations of these probabilities.

However, the Binomial model is the most typically used when someone wants to show the probabilities of pregnancy and birth of a healthy baby (successes) according to the number of transferred embryos in the assisted reproductive techniques. If we think in the simplest case, a model which assume that the different observed events are only identically distributed, this model depends on as many parameters as variables we add (called the real model of the problem), but if we do not want that the model depends on many parameters, we must impose new restrictions which they fit properly to the problem explained for the ARTs. Following this trend, we suggest four new probabilities models that come to impose the condition of identical distribution between events and, for each of proposed models, a suitable and different condition defining the possible relation between events.

In keeping with this, we assume that the Binomial model, which is the most frequently used model, is not a suitable probability model for estimate the success probabilities defined because it does not fit properly to the problem that we are describing. Specifically, it is not a good model because we suppose that the different embryos are positively correlated, that is, they collaborate together for getting a pregnancy or a birth of a healthy baby (for getting a success) after the transfer. Also, we observed that the number of twins pregnancies is bigger than the number obtained if the Binomial model would be the appropriate. Because of this reason, with this writing we want to study the new models proposed in order to find if any of them fitting properly the probabilities of interest, in other words, if any

of them give estimations of probabilities of pregnancy or birth of a healthy baby according to the embryos transferred carefully. If this happens, we can argue the idea that other model, which was explained and applied to several real examples, is better than the Binomial for estimate the probabilities of interest. Furthermore, this writing can be used for proving this statement as well as for showing that the Binomial is not appropriate here.

Finally, after studying the fit of each proposed model (including the Binomial) in a real dataset of Spain, Catalonia and other European countries by the estimation of the probabilities of interest with the real model (the model which only consider that the events are identically distributed) and with the proposed models and assessed the discrepancies between the estimations obtained, we concluded that Additive model is the best model for estimate the success probabilities in ARTs. The Additive model assumes that the different embryos transferred are identically distributed so they have the same success probability and, it also assumes that, the interactions of more than two variables depends on the interaction between pairs of variables additively. Owing to this conclusions, we propose the Additive model as an alternative of the Binomial model in the estimation of success probabilities surrounding the ART issues.

CAPÍTOL 1

Introducció

Un experiment de Bernoulli és un experiment senzill que només contempla dues possibilitats: èxit o fracàs. Si realitzem n experiments de Bernoulli de forma independent tenim el que es coneix com a experiment Binomial en el que el nombre d'èxits dels n experiments Bernoulli es distribueix segons una llei Binomial. Un experiment Binomial ideal es caracteritza perquè, d'una banda, els n experiments Bernoulli que s'observen són independents i, d'una altra, perquè estan idènticament distribuïts. Que els diferents experiments Bernoulli siguin independents vol dir que l'èxit en un d'ells no està relacionat amb l'èxit en un altre i que estiguin idènticament distribuïts vol dir que provenen de la mateixa funció de distribució, és a dir, que la probabilitat d'èxit és la mateixa en els successius experiments.

Si es pensa en un experiment Binomial, la suposició d'independència entre els diferents experiments Bernoulli sol ser còmode perquè en facilita considerablement el seu estudi; aquest és el cas ideal. A la pràctica, si es pensa en un cas real en el que el nombre d'èxits dels diferents experiments Bernoulli es distribueixi seguint una llei Binomial és possible que la suposició d'independència entre els diferents experiments no sigui una consideració raonable i, en conseqüència, que el model Binomial no sigui l'apropiat encara que en moltes ocasions sigui el que s'utilitza. Existeixen molts casos reals que per ser estudiats correctament és necessari considerar extensions de la distribució Binomial perquè no es pot garantir que els diferents experiments Bernoulli que s'observen no estiguin relacionats. Això implica que s'hagin d'utilitzar models que són generalitzacions del model Binomial en els quals s'han de considerar nous supòsits que substitueixin el supòsit d'independència entre els diferents experiments perquè únicament amb el supòsit de distribució idèntica d'aquests no és suficient, ja que, si només consideréssim aquesta suposició estaríem parlant d'una distribució de probabilitats que depèn de tants paràmetres com variables es sumin (real) i si no volem que això passi s'han de considerar altres supòsits que puguin definir raonablement la relació entre els esdeveniments. Aquest conjunt de supòsits donen diferents models que es consideren extensions del model Binomial alguns dels quals es presentaran, estudiaran i aplicaran a un cas real i s'exposaran els resultats en aquest escrit.

En aquest punt es centra l'escrit que pretén, per tant, aprofundir en l'estudi del model Binomial i donar a conèixer noves alternatives que poden ser utilitzades quan un dels seus supòsits, en aquest cas el d'independència entre els diferents experiments Bernoulli, no és dóna.

Per posar en pràctica els models que es proposaran posteriorment, el cas real que s'ha decidit estudiar recull informació sobre el nombre de casos en els que es van implantar a l'úter de la mare un, dos o tres ¹ embrions segons els que s'havien transferit i, de la mateixa manera, el nombre de casos en els que va néixer un nadó, dos o tres segons si s'havien transferit un, dos o tres embrions mitjançant diferents tècniques de reproducció humana assistida que es realitzen a Catalunya, Espanya i altres països d'Europa. En general, tant el nombre d'implantacions com el de naixements segons el nombre d'embrions transferits s'utilitzen per mesurar l'efectivitat de les tècniques de RHA. Per aquest motiu, nosaltres considerem un èxit, cada implantació d'un embrió a l'úter de la mare o cada naixement segons el nombre d'embrions transferits.

En diversos articles i escrits que estudien les diferents tècniques de reproducció humana assistida i estimen les probabilitats d'èxit per cadascuna d'elles es va observar que s'usava el model Binomial per estimar dites probabilitats. Utilitzant aquest model és evident que les estimacions que s'obtenen no són correctes perquè la suposició d'independència entre els diferents experiments creiem que no és adequada, en canvi, sí la suposició de distribució idèntica. És a dir, per exemple, si es transfereixen tres embrions considerem que cadascun és un experiment èxit/fracàs i que estan idènticament distribuïts perquè tenen la mateixa probabilitat d'èxit, però creiem que el fet que un presenti un èxit, és a dir, que s'implanti a l'úter de la mare o es produeixi un naixement està relacionat amb l'èxit o no en els altres, per tant, suposem que existeix una relació entre els diferents embrions transferits. Més concretament creiem i, amb els resultats es veurà que la nostra suposició probablement és encertada, que existeix una relació positiva entre els diferents embrions transferits, és a dir, que s'ajuden un cop transferits per a implantar-se en l'úter de la mare. D'una altra banda, també vam observar que el nombre de gestacions gemel·lars és superior a la que hi hauria d'haver si el model Binomial fos adequat. En conseqüència, varem considerar que aquest cas seria un bon exemple que ens permetria posar en pràctica els nous models a fi de trobar-ne algun que presentés un bon ajust i, en definitiva, que ens proporcionés unes bones estimacions de les probabilitats d'implantació dels embrions transferits i de naixement segons el nombre d'embrions que s'han transferit.

Inicialment, partim de la hipòtesis que el model Binomial no és el model apropiat per estimar les probabilitats de que s'implanti un, dos o tres embrions en l'úter de la mare i de que es produeixi un, dos o tres naixements segons el nombre d'embrions transferits perquè considerem que entre els diferents embrions transferits existeix una

¹En general, es considerarà $n = 3$ perquè en l'actualitat, sota el marc legal català, espanyol i d'alguns països europeus, 3 és el nombre màxim d'embrions que es poden transferir en un cicle mitjançant les tècniques de reproducció humana assistida.

relació positiva i suposem la mateixa probabilitat d'èxit per cadascun d'ells. El nostre objectiu consisteix en trobar un nou model que es consideri una extensió del model Binomial i que ens proporcioni unes bones estimacions de dites probabilitats sota les nostres suposicions. El nostre objectiu és senzill de mesurar: busquem una extensió del model Binomial que doni un bon ajust de les probabilitats mencionades i això ho valorarem comparant les probabilitats que proporciona cadascun dels models que es presentaran amb les que proporciona la llei de probabilitats real del problema que suposarem d'acord amb unes restriccions que es fixaran pròpies del problema descrit. O sia, ens interessa trobar una generalització del model Binomial que s'ajusti prou bé a les probabilitats del problema plantejat de tal manera que es pugui proposar com a alternativa al que incorrectament s'ha estat utilitzant fins al moment i, aquest escrit, justifiqui que el model que nosaltres proposem proporciona realment unes bones estimacions de les probabilitats d'èxit sota els nostres supòsits en les diferents tècniques de reproducció humana assistida.

L'escrit s'estructura en sis capítols i un abstract que pretén sintetitzar les quatre idees claus de cada capítol per introduir al lector en el problema que plategem. El primer capítol constitueix aquesta introducció que presenta el problema en el que ens centrem, la hipòtesis de la que partim i l'objectiu que ens fixem. El segon capítol pretén donar unes nocions bàsiques de les tècniques i procediments en la reproducció humana assistida perquè són necessàries per entendre, posteriorment, els resultats que s'han obtingut. Amb el tercer i quart capítol, respectivament, es volen explicar les extensions del model Binomial que proposem tot mostrant les suposicions en les que es basen i algunes altres característiques que es consideren interessants per a que el lector les conegui com també es presenta la llei de probabilitats real del problema que suposarem i les tècniques estadístiques emprades per a l'obtenció dels resultats que s'exposaran al següent capítol. El cinquè capítol representa el capítol més rellevant d'aquest escrit perquè mostra els resultats que s'han obtingut conjuntament amb les conclusions a les que hem arribat. El sisè i últim capítol, es presenta en forma d'apèndix i recull informació tal com els càlculs que s'han realitzat per obtenir els resultats que es presentaven a la secció anterior i la sintaxis d' \mathbb{R} que es va necessitar.

CAPÍTOL 2

Tècniques de reproducció humana assistida

2.1 Introducció

Les tècniques de reproducció humana assistida són, en l'actualitat, una solució prou efectiva per aquelles parelles que volen tenir fills, però que tenen problemes per concebre'ls de forma natural. Tècnicament, es considera que una parella és infèrtil o estèril¹ quan no aconsegueix un embaràs, independentment de com hagi acabat, després d'un o dos anys de relacions sexuals amb coit sense l'ús de mètodes anticonceptius [2][4]. No es troba clarament definit el temps que ha de passar per considerar que una parella és infèrtil o estèril. Per exemple, la *Societat Americana de Fertilitat* o la *Organització Mundial de la Salut* consideren que si en un any una parella que manté relacions sexual amb coit de manera regular i sense mètodes anticonceptius no s'ha quedat embarassada és infèrtil o estèril mentre que la *Federació Internacional de Ginecologia i Obstetrícia* considera un període mínim de dos anys [2], tot i que en moltes ocasions els metges comencen a fer proves al cap d'un any de presentar-se els problemes [1].

Des del punt de vista epidemiològic, en l'actualitat en els països occidentals, es sap que el 15% de les parelles en edat reproductiva tenen problemes d'esterilitat o d'infertilitat i es preveu que aquesta prevalença continuarà creixent amb el pas dels anys [5]. A més a més, encara que les anomalies en l'aparell reproductor masculí i femení siguin causes directes d'aquest problema, l'edat avançada de la dona és la principal causa de l'increment de l'esterilitat o l'infertilitat en el nostre entorn. Cada vegada més i, en part, gràcies als avenços tecnològics com les tècniques RHA, les dones tenen el seu primer fill més tard. [5].

¹Els conceptes d'infertilitat i d'esterilitat, en la literatura hispana, moltes vegades no es refereixen al mateix. L'infertilitat vol dir incapacitat de completar un embaràs i tenir un nen sa i l'esterilitat és la dificultat d'aconseguir un embaràs. En canvi, en la literatura anglosaxona aquests dos termes són sinònims.[1]

En aquest segon capítol volem explicar, d'una banda, les diferents tècniques de reproducció humana assistida que s'utilitzen per transferir els embrions i, d'altra, la provenença dels oòcits i espermatozoides i de l'estat en el que es poden trobar els embrions que es transfereixen gràcies a les tècniques de RHA. Abans, però, caldria diferenciar d'una manera més acurada què volem dir quan diem oòcit (o òvul) i què volem dir quan diem embrió i què són, tècnicament, els espermatozoides.

Es defineix l'òvul com la cèl·lula sexual o gàmeta femenina que intervé en la reproducció sexual i, per tant, l'oòcit és l'òvul immadur. De la mateixa manera, es defineix l'espermatozoide com la cèl·lula sexual o gàmeta masculina. D'altra banda, l'embrió és la cèl·lula resultant de la divisió mitjançant la mitosi del zigot en les seves primeres etapes de desenvolupament, és a dir, l'embrió és una cèl·lula eucariota (denominació que es dona a les cèl·lules que presenten nucli) que deriva de la reproducció cel·lular mitjançant la mitosi ² de la primera cèl·lula resultant que es dona un cop l'espermatozoide fecunda l'òvul sent la fecundació el procés mitjançant el qual els gàmetes masculí i femení s'uneixen i donen l'embrió i, després, el zigot.

Durant el nostre estudi s'ha treballat amb dades que s'havien recollit de les dues tècniques de reproducció humana assistida més habituals: la fecundació in vitro convencional (FIV) i la injecció intracitoplasmàtica d'espermatozoides (ICSI). Els oòcits, espermatozoides i embrions que es transfereixen a la mare es troben en diferents estats i s'obtenen de diferents maneres. És a dir, l'oòcit o òvul pot ser donat o propi (de la mateixa manera que els espermatozoides) i, els embrions, es poden trobar en fresc o criopreservats. Tot seguit, es presentaran amb detall les dues tècniques de RHA citades i s'explicarà en què consisteixen les diferents formes d'obtenir els oòcits i espermatozoides i els diferents estats en el que es poden trobar els embrions.

2.2 Tècniques RHA

La fecundació in vitro consisteix en posar en contacte els gàmetes masculí i femení per aconseguir la fecundació i el desenvolupament embrionari inicial fora de l'organisme de la dona [5]. En podem diferenciar: la fecundació in vitro convencional (FIV) i la fecundació in vitro per injecció intracitoplasmàtica d'espermatozoides (ICSI).

2.2.1 Tècnica FIV

Amb aquesta tècnica el que es vol aconseguir és fecundar sense assistència humana els oòcits fora del cos per l'obtenció d'embrions que, posteriorment, es transferiran a l'úter de la mare on, si el procés té èxit, aquets embrions s'implantaràn ³ i es continuarà amb la gestació normal fins al naixement del nadó. [4].

²Fase del cicle cel·lular en la que es divideix el nucli de la cèl·lula mare generant cèl·lules filles idèntiques a la mare amb el mateix material genètic que s'ha duplicat durant la divisió cel·lular.

³Que s'adhereix a la cavitat uterina de la mare i, per tant, que es produeixi un embaràs.

En aquesta tècnica tant els oòcits com els espermatozoides poden ser propis o de donant i els embrions poden estar en fresc o criopreservats (posteriorment es presentaran aquests conceptes amb més detall). Un cop els oòcits estan preparats per a ser fecundats són incubats juntament amb els espermatozoides, fora del cos de la dona al laboratori, durant un període de 2 a 3 dies (2 a 6 dies segons [5]) a una temperatura de 37 °C. Aquesta tècnica es realitza quan el nombre d'espermatozoides que es té és de, com a mínim, un milió mòbil posterior al rentat del semen ⁴. Si el nombre d'espermatozoides és com a mínim el citat, s'espera que durant els dies d'incubació de l'oòcit o òvul i l'espermatozoide es produeixi la fecundació de forma espontània i es desenvolupi l'embrió fins a un estat de 4 a 8 cèl·lules. En aquest moment, del total d'embrions, es fa una selecció dels que seran transferits a l'úter de la mare on, si hi ha èxit, es produirà la implantació i es continuarà amb el creixement normal. Habitualment, la resta d'embrions viables es criopreserven (congelen) per a futures intervencions si l'actual no acaba amb el naixement d'un nadó viu. [4]

El nombre d'embrions viables que es poden transferir a l'úter de la mare ha de garantir que cada embrió transferit tingui possibilitats raonables d'èxit i, això vol dir que, actualment, es solen transferir entre 1 i 3 embrions ⁵. La transferència dels embrions és un procés força senzill que consisteix en dipositar-los a la cavitat uterina a través de la vagina amb una tècnica simple que no precisa d'anestèsia ni ingrés de les pacients. [5]

2.2.2 Tècnica ICSI

És una tècnica més moderna que la tècnica FIV convencional en la que, a diferència de la FIV convencional en la que la fecundació es produeix de forma espontània fora del cos de la dona, en aquesta tècnica la fecundació és assistida a causa, principalment, del baix nombre d'espermatozoides que no arriba a la quantitat mínima comentada en línies anteriors un cop s'ha efectuat el rentat del semen. És una bona alternativa en parelles que presenten un nombre baix d'espermatozoides o quan les tècniques in vitro convencionals no funcionen i se n'han d'utilitzar d'altres. [4]

⁴El rentat del semen s'aconsegueix mitjançant la centrifugació (mètode físic per separar sòlids de líquids) i la dilució (mètode físic per reduir el volum d'una substància en una concentració) eliminant el plasma seminal del semen i deixant únicament els espermatozoides. El plasma seminal és el que s'encarrega d'activar els espermatozoides per donar-los-hi una major mobilitat, per tant, en les tècniques de reproducció assistida i la inseminació artificial és necessari separar els espermatozoides que circulen pel plasma seminal mitjançant els dos mètodes químics mencionats.

⁵Sota el marc legal a Catalunya i Espanya no es poden transferir més de 3 embrions per cada cicle

El procediment per la ICSI és molt semblant al que s'ha explicat abans per la FIV convencional a diferència de dos aspectes que cal remarcar:

1. Si els espermatozoides són propis s'han d'obtenir de l'epidídim o dels testicles directament si el nombre d'ells que s'ejaculen és molt baix un cop s'ha produït el rentat del semen. A la FIV convencional els espermatozoides normalment s'obtenen a partir de l'ejaculació.
2. La fecundació no es produirà de forma espontània com passava en la FIV convencional degut al baix nombre d'espermatozoides i, per tant, l'espermatozoide s'haurà d'injectar a l'òvul al laboratori. Es selecciona entre la petita mostra d'espermatozoides sana un d'ells i s'injecta forçosament a l'òvul o oòcit. D'aquí que en les tècniques FIV la fecundació no sigui assistida per humans i en aquesta sí i, en definitiva, aquesta és la diferència fonamental entre les dues tècniques.

La resta del procés és exactament igual que el descrit en les tècniques FIV convencional, és a dir, un cop es produeix la fecundació, es seleccionen els embrions que es transferiran i, depenent de les característiques físiques de la dona, de l'edat i d'altres factors que els metges hauran de tenir en compte es transferiran a l'úter de la dona entre 1 i 3 embrions i la resta es criopreservaran per a futures ocasions. [4]

És interessant remarcar que aquesta tècnica és una tècnica molt criticada perquè la fecundació no es produeix de manera espontània, sinó que s'imposa. L'òvul presenta una barrera protectora que detecta aquells espermatozoides amb defectes genètics i els impedeix traspasar-la i poder-lo fecundar. Amb les tècniques ICSI, aquesta selecció natural, no es pot donar i, per tant, és forçament criticada perquè augmenta considerablement el risc de transferir embrions amb defectes genètics [4].



Figura 2.1: Fecundació en FIV



Figura 2.2: Fecundació en ICSI

Cal ressaltar que, en totes dues tècniques, es disposa d'una mostra elevada d'òcits gràcies a l'estimulació dels ovaris de la dona mitjançant hormones. Es fecunden tots els òcits mitjançant una tècnica de RHA donant una mostra elevada d'embrions dins de la qual es descarten aquells que no siguin viables per la vida i es seleccionen aquells altres que sí que ho siguin. Entre els aptes, en un cicle, es transfereixen entre 1 i 3; el nombre que es considera apropiat en cada cas i la resta es criopreserven perquè és possible que en un cicle no es produeixi l'embaràs desitjat i calgui tornar a transferir nous embrions en un altre cicle.

2.3 Estat dels embrions i provenença dels gàmetes

Els òcits i els espermatozoides poden ser de la pròpia parella que vol concebre o de donants i els embrions es poden tenir en fresc o criopreservats (congelats). A més a més, existeix una nova tècnica anomenada "Diagnòstic genètic de preimplantació (DGP)" que consisteix en un examen diagnòstic complex que es realitza abans de transferir els embrions a l'úter amb la finalitat de detectar aquells embrions que presenten malalties genètiques. Aquesta tècnica es realitza en embrions de 8 cèl·lules que s'han obtingut mitjançant les tècniques FIV o ICSI. L'examen que se'ls realitza consisteix en estudiar l'estat dels cromosomes ⁶ i dels seus gens ⁷. D'aquesta manera es fa una selecció dels embrions que s'han obtingut de les tècniques FIV o ICSI i es seleccionen només aquells que no presenten cap anomalia genètica i, per aquest motiu, aquesta tècnica, realitzada per primera vegada fa 12 anys, presenta taxes d'embaràs més elevades i disminueix el risc d'avortament perquè el risc d'això augmenta quan els embrions tenen trastorns cromosòmics o genètics.[4]

Com bé hem dit abans, els òcits o espermatozoides que s'utilitzen en la FIV o ICSI poden ser de la pròpia parella que es sotmet a les tècniques RHA o pot ser de donants. Si es de la pròpia parella a la mare, abans de procedir a la fecundació de l'òcit i l'espermatozoide al laboratori i de transferir els embrions de retorn a l'úter d'aquesta, se la sotmet a un tractament amb la finalitat d'obtenir una quantitat elevada d'òcits o òvuls mitjançant l'estimulació controlada dels ovaris amb hormones. Normalment, els espermatozoides s'obtenen mitjançant ejaculació, però en casos en els que el nombre d'ells sigui molt baix després del rentat del semen caldrà extraure'ls directament de l'epidídim o dels testicles⁸[4].

En moltes ocasions quan la dona que es sotmet a les tècniques de RHA presenta òcits o òvuls de baixa qualitat per la fecundació o són portadores d'alguna alteració genètica o cromosòmica han d'accedir a òcits o òvuls de donants (ovodonació). En aquest cas, la possibilitat d'aconseguir un embaràs en aquell cicle augmenta considerablement,

⁶L'ADN que conforma el nostre material genètic es troba en forma de cromosomes.

⁷Els gens són la part de l'ADN que conté la informació genètica de l'individu.

⁸Als testicles es creen els espermatozoides i a l'epidídim s'emmagatzemen.

ja que, els oòcits o òvuls de donants només provenen de dones que tenen entre 18 i 35 anys [5]⁹ i que es troben en un bon estat físic i mental. [5]. És una tècnica molt actual que dona molt bons resultats donat que els òvuls o oòcits que s'utilitzen per la fecundació són de molt bona qualitat perquè es seleccionen candidates joves i sanes. Pel que respecta les tècniques FIV o ICSI en relació a si l'òvul o oòcit és propi o de donant, l'única diferència que s'experimenta en el procediment és que si l'òvul és propi l'estimulació ovàrica per a obtenir un nombre important de gàmetes femenins per a procedir a la fecundació al laboratori es realitza en la dona que vol concebre mentre que si els gàmetes són de donant, l'estimulació es realitza en les dones que donen els seus òvuls i s'ha de fer coincidir el cicle de la dona que vol concebre i la donant. Per tant, depenent de la procedència dels gàmetes femenins, el tractament amb hormones es subministrerà a la dona que es sotmet a les tècniques RHA o a la donant, però en moltes ocasions, quan la fecundació es realitza amb oòcits o òvuls donants, la dona que es sotmet a les tècniques RHA també es tractada amb hormones per aconseguir la implantació de l'embrió un cop s'ha produït la fecundació i s'ha transferit a l'úter d'aquesta. [4]

Quan tant l'òvul o oòcit com els espermatozoides provenen de donants, llavors, el que es transfereix a la dona són embrions fecundats amb les tècniques FIV o ICSI i són embrions donats; és el que s'anomena embriodonació o, nosaltres, simplement donació. En aquest cas el procediment és el mateix que en els altres casos, ja que, s'estimula l'úter de la donant per obtenir els òvuls o oòcits i el de la dona que vol concebre per preparar-lo per a la implantació de l'embrió que es transfereixi. [4]

D'una altra banda, els embrions que es transfereixen a l'úter de la mare poden estar en fresc o criopreservats. Que estiguin en fresc vol dir que es transfereix a l'úter entre les 36 i 72 hores després de la fecundació mentre que estiguin criopreservats vol dir que un cop s'ha produït la fecundació es congelen mitjançant vitrificació [5] i es mantenen emmagatzemats fins a la seva posterior transferència. [6]

Els estats en els que es poden trobar els embrions i les diferents proveniències dels gàmetes que s'acaben d'explicar es poden donar tant en les tècniques FIV com en les tècniques ICSI.

⁹Es considera que la màxima fecunditat de les dones es troba entre els 20 i els 30 anys. [5]

2.4 Presentació de les dades

2.4.1 Exemple principal

Les dades que conformen el nostre exemple principal en aquest estudi van ser extretes del registre de la “Sociedad Española de Fertilidad” i van ser recollides l’any 2010. [7]. Són les dades principals perquè ens donen la informació tal i com ens interessava tenir-la, és a dir, a nosaltres ens interessava obtenir informació real sobre el nombre de casos en els que es van implantar a l’úter de la mare un, dos o tres embrions segons els nombre d’embrions transferits que com a màxim poden ser tres i, igualment, el nombre de casos en els que van néixer un, dos o tres nadons segons el nombre d’embrions transferits. En canvi i com s’explicarà posteriorment, en els altres dos exemple es van haver de fer uns càlculs previs perquè la informació no venia tal com s’ha descrit (posteriorment s’explicarà amb més detall aquesta qüestió). Dit això, presentem la informació amb la que s’ha treballat i, els resultats de la qual, es presentaran al capítol de conclusions.

Tenim dades per FIV/ICSI i separades segon si:

- Els embrions que es van transferir estaven frescos i provenien d’òcits propis.
- Els embrions que es van transferir estaven criopreservats i provenien d’òcits propis.
- Els embrions que es van transferir estaven frescos i provenien d’òcits de donant.
- Els embrions que es van transferir estaven criopreservats i provenien d’òcits de donant.

És a dir, que les dades estiguin per FIV/ICSI vol dir que tenim el total de casos que s’han fet per FIV, per ICSI o per FIV-ICSI que és una combinació de totes dues tècniques, per tant, no les tenim separades per tècniques de RHA, sinó que treballem amb els totals i diferenciem aquests totals segons si els embrions es trobaven en fresc o criopreservats i si provenien d’òcits propis o de donant.

Per cadascun dels ítems anteriors, tenim el total de casos en els que es van implantar un, dos o tres embrions ¹⁰ segons si s’havien transferit un, dos o tres. De la mateixa manera que tenim la informació pels embrions que s’han implantat a l’úter de la mare, la tenim pels naixements. Així doncs, tenim informació sobre el total de casos segons si va haver naixement d’un nadó, de dos o de tres havent transferit un, dos o tres embrions.¹¹

¹⁰Recordem que la llei espanyola només permet transferir, per cicle, un màxim de tres embrions.

¹¹Tenim, per cada ítem mencionat, dues taules de contingència 3x3: Una amb el nombre d’èxits segons el nombre d’embrions transferits i implantats i l’altre segons el nombre d’embrions transferits i els nadons que naixen.

2.4.2 Exemples secundaris

Dades per Catalunya

Les dades per Catalunya es van obtenir de l' institut de fecundació in vitro de Catalunya (FIVCAT) recollides l'any 2009. [6].

A diferència de les dades que teníem per Espanya en les que teníem el nombre de casos amb un, dos o tres embrions implantats a l'úter de la mare segons el nombre de transferències i el nombre de casos amb naixements únics, dobles o triples segons si es van transferir un, dos o tres embrions, ara, per una banda, tenim el total de transferències d'un, de dos o tres embrions i, per una altra, el total d'implantacions d'un, de dos o tres embrions i, de la mateixa manera, amb els naixements. Això ens dificultava considerablement els nostres càlculs perquè el que a nosaltres ens interessava era tenir les freqüències absolutes observades en una taula de contingència segons el nombre de transferències i d'implantacions i el nombre de transferències i de naixements i no, com succeïa en les dades de Catalunya, que de l'únic del que disposàvem era dels totals d'aquestes taules de contingència que necessitàvem. Per aquest motiu principalment, aquestes dades formen part dels exemples secundàries que s'exposen en aquest escrit.

Deixant de banda aquesta qüestió, les dades per Catalunya s'organitzen segons tècniques de RHA i estat o provinença dels embrions o gàmetes. És a dir, per cada estat o provinença possible dels embrions o gàmetes es recull el total de transferències d'un, de dos o tres embrions, el total d'implantacions d'un, de dos o tres embrions i de naixements d'un, dos o tres nadons per la tècnica FIV, per la ICSI, per la combinació d'ambdues FIV-ICSI i pel total. Així doncs, es va diferenciar entre els embrions en fresc i criopreservats i, en cada cas, es tenien els totals comentats per les tècniques RHA citades; entre els oòcits donats (ovodonació), els embrions donats (donació) i per la tècnica DGP.

Dades per diferents països europeus

Les dades per diferents països Europeus es van obtenir del registre de l' "European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)" i van ser recollides l'any 1998. [8]

Pel mateix motiu que amb Catalunya, aquestes dades també ens proporcionaven, d'una banda, el total de casos amb un, dos, tres o quatre embrions transferits i, d'una altra, el total de casos amb el naixement d'un nadó, de dos, de tres o quatre. Cal destacar que aquest cas fou seleccionat perquè es va poder treballar amb una n més gran que la que s'estava utilitzant tant a Espanya com a Catalunya. Això és degut, en part, al fet que aquestes dades són força més antigues que les altres dades que hem

presentat i, amb el pas dels anys, els països han fet lleis més estrictes en relació amb les tècniques de reproducció humana assistida per evitar l'increment d'embarassos triples i quàdruples que, entre d'altres coses, posen en perill tant la vida de la mare com la dels nadons. Així doncs, aquest exemple forma part dels exemples secundaris que es presenten en aquest escrit perquè, igual que passava a Catalunya, es van haver de fer uns càlculs previs per tenir la informació tal com la necessitàvem i, per tant, no treballem amb els recomptes observats com passa amb les dades d'Espanya sinó que s'han hagut de manipular les dades prèviament. Tot i això, es va seleccionar perquè era interessant poder treballar amb una n més gran.

En aquest cas, treballàvem únicament amb els totals per tècniques de RHA i per estat o provenença dels gàmetes o embrions, és a dir, no es fa distinció entre tècniques de reproducció humana assistida ni entre els diferents estats dels embrions ni les diferents provenences dels gàmetes, per tant, es treballa amb les dades agregades per qualsevol de les dues tècniques RHA i qualsevol estat o provenença dels embrions o gàmetes. Es té el total de casos en els que es van transferir un embrió, dos, tres o quatre i el total de casos en els que va néixer un nadó, dos, tres o quatre, ja que, aquí únicament es consideren èxits els naixement, i no pas els embrions implantats perquè manca informació per aquest segon cas. D'altra banda, es té informació per 10 països Europeus que són: la República Txeca, Finlàndia, França, Grècia, Hongria, Itàlia, Portugal, Rússia, Espanya i Suïssa.¹²

Convé ressaltar, per als tres exemples presentats, que si es produeix un naixement per tècnica de reproducció humana assistida el resultat d'aquest pot ser un o diversos nadons vius o morts. En aquest estudi, únicament ens centrem en estimar les probabilitats de que naixin un, dos o tres nadons segons el nombre d'embrions transferits, però que els nadons estiguin vius. De manera que el lector ha de tenir present que per a nosaltres un naixement implica l'arribada d'un nadó viu.

¹²És important remarcar que en aquests totals no s'inclouen els embrions criopreservats.

CAPÍTOL 3

Extensions de la distribució Binomial

En aquest capítol es presentarà, d'una banda, la distribució de probabilitats real que suposem del problema que volem estudiar i, d'una altra, diferents exemples de models que s'aplicaran a les dades reals presentades al capítol anterior i que són les generalitzacions del model Binomial que hem considerat estudiar tot mostrant les suposicions en les que es basen i els aspectes més rellevants de cadascuna d'elles. És a dir, es presentarà la distribució de probabilitats real en la que només es suposarà que els esdeveniments estan i.d i, per tant, la distribució dependrà de tants paràmetres com variables es sumin i, també es presentaran, el conjunt de models que resulten de suposar la condició d'esdeveniments i.d i una altra que representi convenientment la relació entre els diferents esdeveniments i que faci que els nous models no depenguin de tants paràmetres.

3.1 Distribució de probabilitats real

Siguin $X_i, i \in \mathbb{N}$ variables aleatòries idènticament distribuïdes amb distribució de Bernoulli de paràmetre p . Considerem

$$Y_n = \sum_{i=1}^n X_i.$$

Definició 3.1. Definim $p_0 = 1, p_1 = p$ i per a tot $k \in \mathbb{N}$,

$$p_k = P(X_{i_1} = 1, X_{i_2} = 1, \dots, X_{i_k} = 1),$$

amb $i_j \neq i_m$ per a tot $j \neq m$.

Amb aquestes notacions veurem que,

Teorema 3.1. Amb les notacions anteriors, per a tot $j \in \{0, 1, \dots, n\}$,

$$P(Y_n = j) = \binom{n}{j} \sum_{k=j}^n \binom{n-j}{k-j} p_k (-1)^{k-j}.$$

Demostració. Pel cas $n = 1$,

$$P(Y_1 = 1) = p_1 \text{ i } P(Y_1 = 0) = 1 - p_1.$$

Aplicant la fórmula del Teorema 3.1 es veu que $P(Y_1 = 0) = 1 \cdot (p_0 - p_1) = 1 - p_1$, per tant, per $n = 1$ funciona.

Pel cas $n = 2$

$$\begin{aligned} P(Y_2 = 2) &= p_2 \\ P(Y_2 = 1) &= 2P(X_1 = 1, X_2 = 0) \\ &= 2(P(X_1 = 1) - P(X_1 = 1, X_2 = 1)) \\ &= 2(p_1 - p_2) \\ P(Y_2 = 0) &= 1 - p_2 - P(Y_2 = 1) = 1 - p_2 - 2(p_1 - p_2) \\ &= 1 - 2p_1 + p_2. \end{aligned}$$

Aplicant la fórmula del Teorema 3.1 es veu que $P(Y_2 = 0) = 1 - 2p_1 + p_2$ i $P(Y_2 = 1) = 2(p_1 - p_2)$, així doncs, per $n = 2$ també funciona.

En general $P(Y_n = n) = p_n$ per a tot n . Per tant, per inducció, si ho tenim demostrat fins a (n, j) només cal provar-ho per a $(n, j - 1)$,

$$\begin{aligned}
P(Y_n = j - 1) &= \binom{n}{j-1} P(X_1 = 1, \dots, X_{j-1} = 1, X_j = 0, \dots, X_n = 0) \\
&= \binom{n}{j-1} [P(X_1 = 1, \dots, X_{j-1} = 1) \\
&\quad - P(X_1 = 1, \dots, X_{j-1} = 1, X_j = 1) \\
&\quad - P(X_1 = 1, \dots, X_{j-1} = 1, X_j = 1, X_{j+1} = 0) \\
&\quad - P(X_1 = 1, \dots, X_{j-1} = 1, X_j = 1, X_{j+1} = 0, X_{j+2} = 0) \\
&\quad - \dots - P(X_1 = 1, \dots, X_{j-1} = 1, X_j = 1, X_{j+1} = 0, \dots, X_n = 0)] \\
&= \binom{n}{j-1} \left[p_{j-1} - p_j - \sum_{k=j}^{j+1} \binom{j+1-j}{k-j} p_k (-1)^{k-j} \right. \\
&\quad \left. - \sum_{k=j}^{j+2} \binom{j+2-j}{k-j} p_k (-1)^{k-j} - \dots - \sum_{k=j}^n \binom{n-j}{k-j} p_k (-1)^{k-j} \right] \\
&= \binom{n}{j-1} \sum_{k=j-1}^n \binom{n-(j-1)}{k-(j-1)} p_k (-1)^{k-(j-1)}. \tag{3.1}
\end{aligned}$$

Així doncs, per $k = j + 1, \dots, n$ en la fórmula 3.1 tenim el terme,

$$-p_k (-1)^{k-j} \left[\sum_{l=k}^n \binom{l-j}{k-j} \right],$$

que es desenvolupa de tal manera que,

$$\begin{aligned}
\sum_{l=k}^n \binom{l-j}{k-j} &= \sum_{l=j+1}^n \frac{(l-j)!}{(k-j)!(l-k)!} \\
&= \frac{n+1-k}{k+1-j} \binom{n+1-j}{k-j} \\
&= \binom{n-(j-1)}{k-j} \frac{n+1-k}{k-(j+1)} \\
&= \frac{(n-(j-1))!}{(k-j)!(n+1-k)!} \frac{(n+1-k)}{(k-(j-1))} \\
&= \frac{(n-(j-1))!}{(k-(j-1))!(n-k)!} \\
&= \binom{n-(j-1)}{k-(j-1)}.
\end{aligned}$$

D'altra banda, per $k = j + 1, \dots, n$ en la fórmula 3.1 ens surt el terme,

$$\begin{aligned} -p_k(-1)^{k-j} \left[\sum_{l=k}^n \binom{l-j}{k-j} \right] &= -p_k(-1)^{k-j} \binom{n-(j-1)}{k-(j-1)} \\ &= p_k(-1)^{k-(j-1)} \binom{n-(j-1)}{k-(j-1)}. \end{aligned}$$

Per $k = j$ en 3.1 tenim el terme,

$$-p_j(-1)^{k-j} \left[1 + \sum_{l=j+1}^n \binom{l-j}{j-j} \right],$$

on es pot veure que,

$$1 + \sum_{l=j+1}^n \binom{l-j}{j-j} = 1 + n - (j+1) + 1 = 1 + n - j = n - (j-1).$$

D'aquesta manera es té que,

$$\begin{aligned} -p_j(-1)^{k-j} \left[1 + \sum_{l=j+1}^n \binom{l-j}{j-j} \right] &= -(n-j)p_j(-1)^{k-j} \\ &= -\binom{n-(j-1)}{j-(j-1)} p_j(-1)^{k-j} \\ &= \binom{n-(j-1)}{j-(j-1)} p_j(-1)^{k-(j-1)}. \end{aligned}$$

Per $k = j - 1$ tenim p_{j-1} . Així doncs, obtenim que

$$P(Y_n = j - 1) = \binom{n}{j-1} \sum_{k=j-1}^n \binom{n-(j-1)}{k-(j-1)} p_k(-1)^{k-(j-1)}.$$

i, per tant, queda provada la fórmula per inducció.

□

Observació 3.1. Així doncs, si no imposem cap condició addicional, la distribució de la variable aleatòria Y_n dependrà de n paràmetres que són p_1, p_2, \dots, p_n .

Proposició 3.1. Considerem una successió de probabilitats decreixent:

$$1 = p_0 > p_1 > p_2 > \dots > p_n > \dots$$

Aleshores existeix una extensió de la Binomial que ve definida per les probabilitats del Teorema 3.1 si i només si per a tot $n \geq 1$

$$p_n \geq \max \left(0, \max_{j=1, \dots, \lfloor \frac{n}{2} \rfloor} \left(\sum_{k=1}^{2j} \binom{2j}{k} p_{n-k} (-1)^{k-1} \right) \right) \quad (3.2)$$

i

$$p_n \leq \min_{j=1, \dots, \lfloor \frac{n+1}{2} \rfloor} \left(\sum_{k=1}^{2j-1} \binom{2j-1}{k} p_{n-k} (-1)^{k-1} \right). \quad (3.3)$$

Demostració. En efecte, cal que es compleixi aquesta condició per a que siguin positives totes les probabilitats $P(Y_n = j)$ definides en el Teorema 3.1. \square

3.2 Exemples

3.2.1 La distribució Binomial

Si les variables aleatòries són independents aleshores per a tot $k \in \mathbb{N}$,

$$p_k = P(X_1 = 1, X_2 = 1, \dots, X_k = 1) = \prod_{i=1}^k P(X_i = 1) = p^k.$$

I, per tant,

$$\begin{aligned} P(Y_n = j) &= \binom{n}{j} \sum_{k=j}^n \binom{n-j}{k-j} p^k (-1)^{k-j} \\ &= \binom{n}{j} p^j \sum_{k=j}^n \binom{n-j}{k-j} (-p)^{k-j} \\ &= \binom{n}{j} p^j \sum_{l=0}^{n-j} \binom{n-j}{l} (-p)^l \\ &= \binom{n}{j} p^j (1-p)^{n-j}. \end{aligned}$$

Que és la distribució de probabilitats de la Llei Binomial de paràmetres n i p .

3.2.2 La distribució Hipergeomètrica

Suposem ara N , n i l tals que $n < l$ i $n < N - l$. Segons la Proposició 3.1 si definim una successió decreixent de probabilitats que compleixi les condicions 3.2 i 3.3 existirà una extensió de la distribució Binomial que té com a probabilitats d'èxit successius aquelles probabilitats.

Definim,

$$\begin{aligned} p_0 &= 1 \\ p_1 &= \frac{l}{N} \\ &\vdots \\ p_k &= \frac{l}{N} \frac{l-1}{N-1} \cdots \frac{l-k+1}{N-k+1} = \frac{l!(N-k)!}{(l-k)!N!} \\ &\vdots \end{aligned}$$

Aleshores,

$$\begin{aligned}
P(Y_n = j) &= \binom{n}{j} \sum_{k=j}^n \binom{n-j}{k-j} \frac{l!(N-k)!}{(l-k)!N!} (-1)^{k-j} \\
&= \binom{n}{j} \frac{l!}{N!} (N-l)! \sum_{k=j}^n \binom{n-j}{k-j} \binom{N-k}{l-k} (-1)^{k-j} \\
&= \binom{n}{j} \frac{l!}{N!} (N-l)! \sum_{r=0}^{n-j} \binom{n-j}{r} \binom{N-r-j}{l-r-j} (-1)^r \\
&= \binom{n}{j} \frac{l!}{N!} (N-l)! \binom{N-n}{l-j} \\
&= \frac{n!}{(n-j)!j!} \frac{l!}{N!} (N-l)! \frac{(N-n)!}{(N-n-l+j)!(l-j)!} \\
&= \frac{\frac{l!}{(l-j)!j!} \frac{(N-l)!}{(N-n-l+j)!(n-j)!}}{\frac{N!}{(N-n)!n!}} \\
&= \frac{\binom{l}{j} \binom{N-l}{n-j}}{\binom{N}{n}}.
\end{aligned}$$

Que és la distribució Hipergeomètrica de paràmetres N , l i n .

3.2.3 El model Additiu

El model Additiu consisteix en suposar que totes les interaccions de més de dues variables només depenen de les interaccions de les variables dos a dos de forma additiva[11]. Aquesta dependència pot suposar-se també de forma multiplicativa com veurem a l'apartat següent.

El model Additiu que nosaltres considerem va ser proposat per *Altham (1978)*[11] i és una extensió d'un model proposat per *Darroch(1974)* [12] pel cas $n = 3$.

Concretament suposem que,

$$\begin{aligned}
P(X_1 = i_1, \dots, X_k = i_k) &= \\
&= \frac{\sum_{j=1}^k i_j}{p_1^{j=1}} (1-p_1)^{1-\sum_{j=1}^k i_j} \left(\sum_{1 \leq a < b \leq k} \frac{P(X_1 = i_a, X_2 = i_b)}{P(X_1 = i_a)P(X_1 = i_b)} - \frac{k(k-1)}{2} + 1 \right).
\end{aligned}$$

Per $i, j = 0, 1$ amb $j = 1, \dots, k$.

Es pot demostrar que,

$$P(Y_n = j) = \binom{k}{j} p_1^j (1 - p_1)^{k-j} \left(\frac{\alpha}{2} \left(\frac{j(j-1)}{p_1} + \frac{(k-j)(k-j-1)}{1-p_1} - \frac{\alpha k(k-1)}{2} + 1 \right) \right).$$

On

$$\alpha = \frac{p_2 - p_1^2}{p_1(1 - p_1)},$$

correspon al coeficient de correlació de dues de les variables, és a dir, $\alpha = \frac{\text{Cov}(X_1, X_2)}{\text{Var}(X_1)}$.

Perquè existeixi aquesta extensió cal que totes les probabilitats anteriors siguin positives. Aquesta extensió, per tant, només depèn de dos parametres que són $p_1 = P(X_1 = 1)$ i el coeficient de correlació α .

3.2.4 El model Multiplicatiu

Si suposem que les interaccions de 3 o més variables només depenen de les interaccions dos a dos de forma multiplicativa obtenim el següent model.

Farem els càlculs només amb el cas $n = 3$ per simplificar la lectura, però a *Altham (1978)* [11] es poden trobar pel cas n general.

Suposem,

$$P(X_1 = i_1, X_2 = i_2, X_3 = i_3) = k \prod_{1 \leq a < b \leq 3} \phi_{i_a i_b}.$$

Llavors,

$$\begin{aligned} P(X_1 = 1, X_2 = 1, X_3 = 1) &= k (\phi_{11})^3, \\ P(X_1 = 1, X_2 = 1, X_3 = 0) &= k (\phi_{11}) (\phi_{10})^2, \\ P(X_1 = 1, X_2 = 0, X_3 = 0) &= k (\phi_{00}) (\phi_{10})^2, \\ P(X_1 = 0, X_2 = 0, X_3 = 0) &= k (\phi_{00})^3. \end{aligned}$$

Amb la nostra notació,

$$\begin{aligned} \phi_{11} &= p_2, \\ \phi_{10} &= p_1 - p_2, \\ \phi_{00} &= 1 - p_2 - 2(p_1 - p_2) = 1 - 2p_1 + p_2. \end{aligned}$$

Imposem que,

$$k(p_2^3 + 3p_2(p_1 - p_2)^2 + 3(1 - 2p_1 + p_2)(p_1 - p_2)^2 + (1 - 2p_1 + p_2)^3) = 1.$$

Pel nostre cas, $n = 3$, s'obté la fórmula,

$$P(Y_3 = j) = k \binom{3}{j} \phi_{00}^{\frac{(3-j)(2-j)}{2}} \phi_{01}^{(3-j)j} \phi_{11}^{\frac{j(j-1)}{2}}.$$

D'altra banda, imposant que,

$$\sum_{j=0}^3 P(Y_3 = j) = 1.$$

S'obté,

$$k = \frac{1}{\sum_{j=0}^3 \binom{3}{j} \phi_{00}^{\frac{(3-j)(2-j)}{2}} \phi_{01}^{(3-j)j} \phi_{11}^{\frac{j(j-1)}{2}}}.$$

Si fem el canvi on $\theta = \frac{\phi_{01}}{\sqrt{\phi_{00}\phi_{11}}}$ i $p = \frac{\phi_{11}}{\phi_{11} + \phi_{00}}$ observem que,

$$\begin{aligned} k \binom{3}{j} p^j (1-p)^{3-j} \theta^{j(3-j)} &= k \binom{3}{j} \frac{\phi_{11}^j}{(\phi_{11} + \phi_{00})^j} \frac{\phi_{00}^{3-j}}{(\phi_{11} + \phi_{00})^{3-j}} \frac{\phi_{01}^{3-j}}{(\phi_{11}\phi_{00})^{\frac{j(3-j)}{2}}} \\ &= k \frac{1}{(\phi_{11} + \phi_{00})^3} \binom{3}{j} \phi_{11}^{j - \frac{j(3-j)}{2}} \phi_{00}^{(3-j) - \frac{j(3-j)}{2}} \phi_{01}^{j(3-j)}. \end{aligned}$$

Es veu que, $j - \frac{j(3-j)}{2} = \frac{2j-j(3-j)}{2} = \frac{j(2-3+j)}{2} = \frac{j(j-1)}{2}$ i $(3-j) - \frac{j(3-j)}{2} = \frac{(3-j)(2-j)}{2}$.
Així doncs,

$$P(Y_3 = j) = (\phi_{11} + \phi_{00})^3 k \binom{3}{j} p^j (1-p)^{3-j} \theta^{j(3-j)}.$$

D'altra banda,

$$\sum_{j=0}^3 P(Y_3 = j) = 1.$$

Per tant,

$$P(Y_3 = j) = \frac{\binom{3}{j} p^j (1-p)^{3-j} \theta^{j(3-j)}}{\sum_{k=0}^3 \binom{3}{k} p^k (1-p)^{3-k} \theta^{k(3-k)}}.$$

On,

$$\theta = \frac{\phi_{01}}{\sqrt{\phi_{00}\phi_{11}}} = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{(1 - 2p_1 + p_2)p_2}},$$

$$p = \frac{\phi_{11}}{(\phi_{11} + \phi_{00})} = \frac{p_2}{p_2 + (1 - 2p_1 + p_2)} = \frac{p_2}{1 - 2p_1 + 2p_2}.$$

3.2.5 Altres possibles models

Altres extensions que podem suposar de la Binomial són els models Binomials retardats, en el sentit que es comporten com un model Binomial, però només per n més gran o igual que dos.

Primer model Binomial retardat

Suposem que $p_n = p_2^{\frac{n}{2}}$ per a tot $n \geq 2$, però en canvi $p_1 \neq \sqrt{p_2}$ (com passaria amb el model Binomial). Es tracta, per tant, d'una extensió que només depèn de dos paràmetres p_1 i p_2 i perquè existeixi cal que totes les probabilitats siguin positives, és a dir, que es compleixi la Proposició 3.1.

Segon model Binomial retardat

En aquest cas suposem que $p_n = (p_1 p_2)^{\frac{n}{3}}$ per a tot $n \geq 3$. Es tracta doncs d'un model Binomial retardat, però en el que suposem que les probabilitats per $n \geq 3$ depenen de totes dues probabilitats p_1 i p_2 a diferència del model anterior.

CAPÍTOL 4

Tècniques i mètodes estadístics

Amb aquest capítol es vol, d'una banda, mostrar al lector el procediment desenvolupat per estimar les probabilitats d'èxit per cadascun dels models proposats i, d'una altra, presentar-li el conjunt de mètodes i tècniques estadístiques utilitzades que van donar els resultats que es presentaran al següent capítol.

L'objectiu, per tant, és presentar els mètodes estadístics i els càlculs realitzats tot explicant en què consisteixen i com es van obtenir, per a què els vam necessitar en l'estudi del problema presentat, en què es basen, les limitacions que presenten i, en el cas que s'haguessin tingut problemes amb els mètodes estadístics aplicats en les nostres dades, com vam decidir solucionar-los.

4.1 Estimació de les probabilitats d'èxit

Nosaltres considerarem un èxit la implantació d'un embrió transferit a l'úter de la mare o el naixement d'un nadó viu mitjançant la reproducció humana assistida segons el nombre d'embrions que es van transferir. En aquest apartat s'explicarà detalladament al lector com es va procedir per calcular les probabilitats d'èxit en cada exemple, però en general la idea en tots els casos és senzilla de plantejar:

- Definida la distribució de probabilitats real suposada pel problema que estem estudiant, és a dir, una distribució de probabilitats que únicament suposa que els diferents experiments estan idènticament distribuïts, per tant, que depèn de tants paràmetres com variables es sumin i, a més a més, contempla que la successió de probabilitats resultant ha de ser decreixent 3.1, cal estimar els paràmetres p_k exposats a la Definició 3.1 tant sota la distribució de probabilitats real del problema com pels diferents models proposats. Amb això es tenen un conjunt de paràmetres estimats que ens permetran, per la fórmula definida en el Teorema 3.1, estimar les probabilitats d'èxit que ens interessin. Amb les probabilitats d'èxit estimades només cal estudiar adequadament les discrepàncies entre les estimacions que s'obtenen amb el model real i cada exemple proposat.

Amb detall, a continuació, s'explicarà el desenvolupament que es va fer per cada exemple que s'estudia.

4.1.1 Exemple principal

Si recordem l'estructura de les dades que fou descrita a la Secció 2.4.1, per Espanya treballàvem amb la informació separada segons si els oòcits eren propis o de donant i si els embrions es transferien en fresc o criopreservats pel total de casos en els que es van realitzar les tècniques FIV, ICSI o FIV-ICSI; els totals per tècniques RHA. A més a més, teníem informació corresponent al nombre d'implantacions segons el nombre de transferències realitzades i el nombre de naixements de nadons vius segons el nombre d'embrions transferits. Així doncs, per les implantacions i els naixements, disposàvem de cinc taules : 1) oòcits propis en fresc, 2) oòcits propis criopreservats, 3) oòcits de donant en fresc, 4) oòcits de donants criopreservats i 5) Total.

Es decideix treballar només amb les dades corresponents als casos en els que es van transferir tres embrions en un cicle perquè, com es va poder veure en el capítol anterior 3.1, nosaltres suposem que les probabilitats d'implantació dels diferents embrions estan idènticament distribuïdes, però amb l'existència de transferències electives aquesta condició no es complia perquè era evident que en els casos en els que es transferien dos embrions en un cicle, les transferències electives eren més freqüents que en els casos en els que es transferien tres embrions i, per tant, no podíem justificar convenientment que si es treballés amb el total de les dades es complís la condició de distribució idèntica dels diferents experiments i és el supòsit de la llei de probabilitats real que hem definit al Teorema 3.1.

Per tant, les dades per Espanya es presenten en una taula com la següent,

Implantacions n_I	Transferències n_T			
	1	2	3	Total
0	n_{01}	n_{02}	n_{03}	$n_{0.}$
1	n_{11}	n_{12}	n_{13}	$n_{1.}$
2		n_{22}	n_{23}	$n_{2.}$
3			n_{33}	$n_{3.}$
Total	$n_{.1}$	$n_{.2}$	$n_{.3}$	n

Taula 4.1: Estructura de les dades per Espanya

Tant per les implantacions com pels naixements de nadons vius es disposa d'una taula com l'anterior per cada punt dels 5 presentats al paràgraf anterior. A més a més, com ja s'ha mencionat, finalment només s'estudiarà la informació disponible quan $n_T = 3$, és a dir, la que es troba ombrejada en blau a la taula anterior.

Partint de la informació recollida a la taula 4.1.1, s'estimen les probabilitats observades p_1 , p_2 i p_3 sent, com ja es sap, p_1 la probabilitat d'experimentar la implantació d'un embrió en la transferència d'un únic embrió, p_2 la probabilitat d'experimentar la implantació de dos embrions en la transferència de dos i p_3 la probabilitat d'experimentar tres implantacions en la transferència de tres embrions (el mateix pels naixements).¹

Com que es treballava amb $n_T = 3$, llavors, es van haver de fer uns càlculs previs perquè ens interessava estimar p_1 , p_2 i p_3 només per aquest cas. Per fer-ho, però es va plantejar el següent sistema d'equacions sabent que, d'una banda i com es va poder estudiar al capítol anterior, $P(Y_3 = j)$ és la probabilitat d'experimentar j èxits havent transferit tres embrions en un cicle i, partint de la informació real observada estructurada en una taula com la taula 4.1.1 s'estimaria que,

$$\begin{aligned} P(Y_3 = 3) &= \frac{n_{33}}{n_{.3}}, \\ P(Y_3 = 2) &= \frac{n_{23}}{n_{.3}}, \\ P(Y_3 = 1) &= \frac{n_{13}}{n_{.3}}, \\ P(Y_3 = 0) &= \frac{n_{.3} - n_{33} - n_{23} - n_{13}}{n_{.3}}. \end{aligned}$$

D'altra banda, a partir de la fórmula del Teorema 3.1 es pot veure que,

$$\begin{aligned} P(Y_3 = 3) &= p_3, \\ P(Y_3 = 2) &= 3(p_2 - p_3), \\ P(Y_3 = 1) &= 3(p_1 - 2p_2 + p_3), \\ P(Y_3 = 0) &= 1 - 3p_1 + 3p_2 - p_3. \end{aligned}$$

En conseqüència, resulta trivial plantejar el següent sistema d'equacions,

$$\begin{cases} \frac{n_{33}}{n_{.3}} = p_3 \\ \frac{n_{23}}{n_{.3}} = 3(p_2 - p_3) \\ \frac{n_{13}}{n_{.3}} = 3(p_1 - 2p_2 + p_3) \end{cases}$$

Matricialment es podria escriure com,

$$\begin{bmatrix} 3 & -6 \\ 0 & 3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{n_{13}}{n_{.3}} - 3 \left(\frac{n_{33}}{n_{.3}} \right) \\ \frac{n_{23}}{n_{.3}} + 3 \left(\frac{n_{33}}{n_{.3}} \right) \end{bmatrix}$$

¹La interpretació és anàloga quan s'estimen pels naixements de nadons vius.

Fent càlculs arribem a que,

$$\begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{1}{3} & \frac{2}{3} \\ 0 & \frac{1}{3} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{n_{13}}{n_{.3}} - 3 \left(\frac{n_{33}}{n_{.3}} \right) \\ \frac{n_{23}}{n_{.3}} + 3 \left(\frac{n_{33}}{n_{.3}} \right) \end{bmatrix}$$

Per tant,

$$\begin{aligned} \hat{p}_1 &= \frac{n_{13}}{3n_{.3}} + \frac{2n_{23}}{3n_{.3}} + \frac{n_{33}}{n_{.3}} \\ \hat{p}_2 &= \frac{n_{23}}{3n_{.3}} + \frac{n_{33}}{n_{.3}} \\ \hat{p}_3 &= \frac{n_{33}}{n_{.3}} \end{aligned}$$

És important que el lector tingui present que els estimadors \hat{p}_1 , \hat{p}_2 i \hat{p}_3 són pel cas $n_T = 3$ i, com és evident, són els estimadors corresponents a la llei de probabilitats real que suposem del problema, ja que, s'ha utilitzat la fórmula definida pel Teorema 3.1 per estimar-les.

Aquestes, per tant, seran les probabilitats reals del problema i amb aquestes s'obtin- dran, per cada model proposat al capítol anterior, les estimacions \hat{p}_1 , \hat{p}_2 i \hat{p}_3 corres- ponents. És a dir, per cada model proposat s'estimaria de la següent manera,

Model	p_1	p_2	p_3
Binomial	\hat{p}_1	\hat{p}_1^2	\hat{p}_1^3
Additiu	\hat{p}_1	\hat{p}_2	$\hat{p}_1^3 \left(3\alpha \left(\frac{1-\hat{p}_1}{\hat{p}_1} \right) + 1 \right)$
Multiplicatiu	\hat{p}_1	\hat{p}_2	$\frac{p^3}{\sum_{j=0}^3 \binom{3}{j} p^j (1-p)^{3-j} \theta^{j(3-k)}}$
Binomial retardat 1	\hat{p}_1	\hat{p}_2	$\hat{p}_2^{\frac{n}{2}}$
Binomial retardat 2	\hat{p}_1	\hat{p}_2	$\hat{p}_1 \hat{p}_2^{\frac{n}{3}}$

Taula 4.2: Estimadors amb els models proposats 3.2

On \hat{p}_1 i \hat{p}_2 són les estimacions presentades anteriorment, és a dir, les de la llei de probabilitats real del problema que nosaltres suposem.

Tenint per tots els models les estimacions dels paràmetres p_1 , p_2 i p_3 , el següent pas consisteix en estimar $P(Y_3 = j)$ per $j = 0, \dots, 3$ per tots els models utilitzant la fórmula del Teorema 3.1. Així doncs, denotarem les probabilitats d'èxit calculades utilitzant els paràmetres p_1 , p_2 i p_3 estimats per la llei de probabilitats real del problema com $P(Y_3 = j) = p_{j3}$ i per qualsevol dels models proposats $P(Y_3 = j) = \pi_{j3}$ per $j = 0, \dots, 3$.

Amb les probabilitats d'èxit calculades, per tant, només cal estudiar les discrepàncies que hi ha entre les p_{j3} i les π_{j3} per cada model proposat mitjançant una prova estadística adequada.²

4.1.2 Exemples secundaris

Les dades per Catalunya

Recordant el que es va explicar a la Secció 2.4.2, per Catalunya es disposava d'informació sobre els casos amb un, dos o tres embrions transferits; un, dos o tres embrions implantats i un, dos o tres nadons nascuts vius. Aquesta informació estava classificada per tècniques de RHA: 1) FIV, 2) ICSI, 3) FIV-ICSI i 4) Total i, per cadascuna de les tècniques de RHA, es tenien dades segons si els embrions es transferien en fresc o criopreservats, segons si els oòcits eren donats (ovodonació) o si els embrions eren donats (donació), segons si els embrions havien estat seleccionats mitjançant la tècnica DGP i pel total d'aquests estats o províncies dels embrions o òvuls. És a dir, tant per les implantacions com pels naixements de nadons vius, es disposava dels totals de la taula de contingència 4.1.1.

Per aquest motiu es van estimar els paràmetres p_1 , p_2 i p_3 sota la llei de probabilitats real del problema de la següent manera.

Si definim Y_n com el nombre d'embrions que s'implanten (anàlogament el nombre de naixements amb nadons vius) i n_T com el nombre d'embrions que s'han transferit a l'úter de la mare es pot veure que,

²Aquest procediment és desenvolupa tant per les implantacions com pels naixements.

$$\left\{ \begin{array}{l} P(Y. = 1) = P(Y. = 1 \cap n_T = 1) + P(Y. = 1 \cap n_T = 2) + P(Y. \cap n_T = 3) \\ \quad = P(Y. = 1 | n_T = 1)P(n_T = 1) + P(Y. = 1 | n_T = 2)P(n_T = 2) \\ \quad \quad + P(Y. = 1 | n_T = 3)P(n_T = 3) \\ P(Y. = 2) = P(Y. = 2 \cap n_T = 2) + P(Y. = 2 \cap n_T = 3) \\ \quad = P(Y. = 2 | n_T = 2)P(n_T = 2) + P(Y. = 2 | n_T = 3)P(n_T = 3) \\ P(Y. = 3) = P(Y. = 3 \cap n_T = 3) = P(Y. = 3 | n_T = 3)P(n_T = 3) \end{array} \right.$$

On $P(Y. = 1)$ és la probabilitat d'experimentar un èxit independentment del nombre d'embrions transferits i, per tant, $P(Y. = 1 | n_T = 1) = P(Y_1 = 1)$ llavors l'anterior sistema es pot escriure com,

$$\left\{ \begin{array}{l} P(Y. = 1) = P(Y_1 = 1)P(n_T = 1) + P(Y_2 = 1)P(n_T = 2) + P(Y_3 = 1)P(n_T = 3) \\ P(Y. = 2) = P(Y_2 = 2)P(n_T = 2) + P(Y_3 = 2)P(n_T = 3) \\ P(Y. = 3) = P(Y_3 = 3) \end{array} \right.$$

Considerant que $n_k.$ és el nombre total d'implantacions o naixements de nadons vius de k embrions per $k = 0, \dots, 3$, n_j és el nombre de transferències de j embrions per $j = 1, \dots, 3$, n és el total de transferències realitzades i sabent que per la fórmula del Teorema 3.1,

$$\begin{aligned} P(Y_3 = 2) &= 3(p_2 - p_3), \\ P(Y_3 = 1) &= 3(p_1 - 2p_2 + p_3), \\ P(Y_2 = 1) &= 2(p_1 - p_2). \end{aligned}$$

Es pot escriure el sistema anterior de la següent manera,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{n_{1.}}{n} = p_1 \left(\frac{n_{.1}}{n} \right) + 2(p_1 - p_2) \left(\frac{n_{.2}}{n} \right) + 3(p_1 - 2p_2 + p_3) \left(\frac{n_{.3}}{n} \right) \\ \frac{n_{2.}}{n_{.2} + n_{.3}} = p_2 \left(\frac{n_{.2}}{n_{.2} + n_{.3}} \right) + 3(p_2 - p_3) \left(\frac{n_{.3}}{n_{.2} + n_{.3}} \right) \\ \frac{n_{3.}}{n_{.3}} = p_3 \end{array} \right.$$

Matricialment, aquest sistema es pot escriure com,

$$\begin{bmatrix} \left(\frac{n_{.1}+2n_{.2}+3n_{.3}}{n}\right) & \left(\frac{-2n_{.2}-6n_{.3}}{n}\right) & \frac{3n_{.3}}{n} \\ 0 & \left(\frac{n_{.2}+3n_{.3}}{n_{.2}+n_{.3}}\right) & \frac{-3n_{.3}}{n_{.2}+n_{.3}} \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \\ p_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{n_{.1}}{n} \\ \frac{n_{.2}}{n_{.2}+n_{.3}} \\ \frac{n_{.3}}{n_{.3}} \end{bmatrix}$$

Aïllant tenim que,

$$\begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \\ p_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \left(\frac{n}{n_{.1}+2n_{.2}+3n_{.3}}\right) & \left(\frac{2(n_{.2}+n_{.3})}{n_{.1}+2n_{.2}+3n_{.3}}\right) & \frac{3n_{.3}}{n_{.1}+2n_{.2}+3n_{.3}} \\ 0 & \left(\frac{n_{.2}+n_{.3}}{n_{.2}+3n_{.3}}\right) & \frac{3n_{.3}}{n_{.2}+3n_{.3}} \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{n_{.1}}{n} \\ \frac{n_{.2}}{n_{.2}+n_{.3}} \\ \frac{n_{.3}}{n_{.3}} \end{bmatrix}$$

Finalment,

$$\boxed{\begin{aligned} \hat{p}_1 &= \frac{n_{.1} + 2n_{.2} + 3n_{.3}}{n_{.1} + 2n_{.2} + 3n_{.3}} \\ \hat{p}_2 &= \frac{n_{.2} + 3n_{.3}}{n_{.2} + 3n_{.3}} \\ \hat{p}_3 &= \frac{n_{.3}}{n_{.3}} \end{aligned}}$$

Un cop es tenen aquests paràmetres estimats, doncs, aquests estimadors seran els corresponents a la llei de probabilitats real del problema que nosaltres hem considerat. El desenvolupament a partir d'aquest punt és el mateix que el que s'ha descrit per l'exemple principal tant per les implantacions com pels naixements, és a dir, s'estimaràn els mateixos paràmetres per cadascun dels models proposats al capítol anterior seguint la taula 4.1.1.

Per aquest exemple, com passava a l'exemple principal, també es va decidir treballar només amb els casos en els que s'havien transferit tres embrions en un cicle, és a dir, $n_T = 3$. Per això, un cop s'havien estimat els paràmetres p_1 , p_2 i p_3 per cada model proposat es calculaven, seguint la fórmula definida al Teorema 3.1, les probabilitats d'èxit $P(Y_3 = j)$ per $j = 0, \dots, 3$ per cadascun dels models proposats $P(Y_3 = j) = \pi_{j3}$ i sota la llei de probabilitats real del problema que nosaltres hem suposat $P(Y_3 = j) = p_{j3}$. Seguidament, es van estudiar les diferències entre les probabilitats d'èxit amb una prova estadística adequada que ens permetés fer-ho.

Les dades per diferents països europeus

Aquest exemple, com es va explicar al capítol anterior 2.4.2, es va seleccionar perquè ens donava la possibilitat de treballar amb $n_T = 4$ i, per tant, teníem la possibilitat de desenvolupar un exemple més complet. Recordem que, en aquest cas, disposàvem del total de transferències d'un, de dos, tres o quatre embrions i del total de naixements d'un nadó viu, de dos, tres o quatre per 10 països europeus diferents. Les dades representaven el total de tècniques de reproducció humana assistida realitzades per FIV, ICSI o FIV-ICSI en aquests països sense fer distincions entre els diferents estats dels embrions o les diferents proveniències dels gàmetes, és a dir, es treballava amb els total de tècniques de RHA realitzades a cada país.

Com que teníem el total de casos segons el nombre d'embrions transferits i de naixements amb nadons vius, és a dir, estàvem en la mateixa situació que a l'exemple de Catalunya, procediment que es va desenvolupar per estimar p_1 , p_2 , p_3 i p_4 va ser molt semblant al que es va fer per Catalunya amb alguns matisos.

Utilitzant la mateixa notació que vam definir per Catalunya es pot veure que,

$$\left\{ \begin{array}{l} P(Y. = 1) = P(Y. = 1 \cap n_T = 1) + P(Y. = 1 \cap n_T = 2) + P(Y. = 1 \cap n_T = 3) \\ \quad + P(Y. = 1 \cap n_T = 4) = P(Y. = 1 | n_T = 1)P(n_T = 1) + P(Y. = 1 | n_T = 2) \\ \quad P(n_T = 2) + P(Y. = 1 | n_T = 3)P(n_T = 3) + P(Y. = 1 | n_T = 4)P(n_T = 4) \\ P(Y. = 2) = P(Y. = 2 \cap n_T = 2) + P(Y. = 2 \cap n_T = 3) + P(Y. = 2 \cap n_T = 4) \\ \quad = P(Y. = 2 | n_T = 2)P(n_T = 2) + P(Y. = 2 | n_T = 3)P(n_T = 3) \\ \quad + P(Y. = 2 | n_T = 4)P(n_T = 4) \\ P(Y. = 3) = P(Y. = 3 \cap n_T = 3) + P(Y. = 3 \cap n_T = 4) = P(Y. = 3 | n_T = 3)P(n_T = 3) \\ \quad + P(Y. = 3 | n_T = 4)P(n_T = 4) \\ P(Y. = 4) = P(Y. = 4 \cap n_T = 4) = P(Y. = 4 | n_T = 4)P(n_T = 4) \end{array} \right.$$

Per tant,

$$\left\{ \begin{array}{l} P(Y. = 1) = P(Y_1 = 1)P(n_T = 1) + P(Y_2 = 1)P(n_T = 2) + P(Y_3 = 1)P(n_T = 3) + \\ \quad P(Y_4 = 1)P(n_T = 4) \\ P(Y. = 2) = P(Y_2 = 2)P(n_T = 2) + P(Y_3 = 2)P(n_T = 3) + P(Y_4 = 2)P(n_T = 4) \\ P(Y. = 3) = P(Y_3 = 3)P(n_T = 3) + P(Y_4 = 3)P(n_T = 4) \\ P(Y. = 4) = P(Y_4 = 4) \end{array} \right.$$

Si considerem que n_k és el nombre total de naixements amb nadons vius per $k = 0, \dots, 4$, n_j és el nombre total de transferències per $j = 1, \dots, 4$, n el total d'embrions transferits i calculant les següents probabilitats sota la fórmula del Teorema 3.1,

$$\begin{aligned} P(Y_4 = 1) &= 4(p_1 - 3p_2 + 3p_3 - p_4), \\ P(Y_3 = 1) &= 3(p_1 - 2p_2 + p_3), \\ P(Y_2 = 1) &= 2(p_1 - p_2), \\ P(Y_4 = 2) &= 6(p_2 - 2p_3 + p_4), \\ P(Y_3 = 2) &= 3(p_2 - p_3), \\ P(Y_4 = 3) &= 4(p_3 - p_4). \end{aligned}$$

Es veu, per tant, que el sistema anterior es pot escriure de la següent manera,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{n_1.}{n} = p_1 \left(\frac{n_1.}{n} \right) + 2(p_1 - p_2) \left(\frac{n_2.}{n} \right) + 3(p_1 - 2p_2 + p_3) \left(\frac{n_3.}{n} \right) + \\ \quad 4(p_1 - 3p_2 + 3p_3 - p_4) \left(\frac{n_4.}{n} \right) \\ \frac{n_2.}{n_2. + n_3. + n_4.} = p_2 \left(\frac{n_2.}{n_2. + n_3. + n_4.} \right) + 3(p_2 - p_3) \left(\frac{n_3.}{n_2. + n_3. + n_4.} \right) + \\ \quad 6(p_2 - 2p_3 + p_4) \left(\frac{n_4.}{n_2. + n_3. + n_4.} \right) \\ \frac{n_3.}{n_3. + n_4.} = p_3 \left(\frac{n_3.}{n_3. + n_4.} \right) + 4(p_3 - p_4) \left(\frac{n_4.}{n_3. + n_4.} \right) \\ \frac{n_4.}{n_4.} = p_4 \end{array} \right.$$

Matricialment, es pot escriure com,

$$\begin{bmatrix} \frac{n_1.+2n_2.+3n_3.+4n_4.}{n} & \frac{-2n_2.-6n_3.-12n_4.}{n} & \frac{3n_3.+12n_4.}{n} & \frac{-4n_4.}{n} \\ 0 & \frac{n_2.+3n_3.+6n_4.}{n_2.+n_3.+n_4.} & \frac{-3n_3.-12n_4.}{n_2.+n_3.+n_4.} & \frac{6n_4.}{n_2.+n_3.+n_4.} \\ 0 & 0 & \frac{n_3.+4n_4.}{n_3.+n_4.} & \frac{-4n_4.}{n_3.+n_4.} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \\ p_3 \\ p_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{n_1.}{n} \\ \frac{n_2.}{n_2.+n_3.+n_4.} \\ \frac{n_3.}{n_3.+n_4.} \\ \frac{n_4.}{n_4.} \end{bmatrix}$$

Aïllem per trobar els valors estimats pels paràmetres,

$$\begin{aligned}
 \hat{p}_1 &= \frac{n_{.1} + 2n_{.2} + 3n_{.3} + 4n_{.4}}{n_{.1} + 2n_{.2} + 3n_{.3} + 4n_{.4}} \\
 \hat{p}_2 &= \frac{n_{.2} + 3n_{.3} + 6n_{.4}}{n_{.2} + 3n_{.3} + 6n_{.4}} \\
 \hat{p}_3 &= \frac{n_{.3} + 4n_{.4}}{n_{.3} + 4n_{.4}} \\
 \hat{p}_4 &= \frac{n_{.4}}{n_{.4}}
 \end{aligned}$$

Les estimacions d'aquests paràmetres són les corresponents a la llei de probabilitats real del problema i, amb la informació presentada a la taula 4.1.1, es poden obtenir les estimacions per cada exemple proposat a partir dels obtinguts per la distribució real. Un cop estimats aquests paràmetres, com abans, l'estimació de les probabilitats d'èxit tant per la distribució real de probabilitats del problema com pels diferents models proposats es realitza a partir de la fórmula definida en el Teorema 3.1 considerant que, en aquest cas, només ens interessa estimar les probabilitats d'èxit per $n_T = 4$. De la mateixa manera, s'estudiaran posteriorment les discrepàncies entre les p_{j4} i π_{j4} utilitzant una prova estadística adequada.

4.1.3 El problema amb la distribució Hipergeomètrica

De tots els models que es varen presentar al capítol anterior, l'Hipergeomètric és l'únic que no s'especifica a la taula 4.1.1, ja que, amb ell no s'han estimat els paràmetres p_1, p_2, p_3 (i p_4 en el cas europeu). Això és degut a que la distribució Hipergeomètrica seria adequada si entre els possibles embrions que tenim a priori n'hi hagués uns que s'implantarien en cas de ser transferits i uns altres que no si escollíssim a l'atzar els $n = 3$ (o en el cas europeu $n = 4$). Però aquest no és el cas, ja que, del total d'embrions que surten de la fecundació in vitro que es realitza, un cop s'han seleccionat els que són viables, és a dir, els que no presenten malformacions genètiques i que són aptes per la vida tots tenen possibilitats d'implantar-se a l'úter de la mare o possibilitats d'acabar amb el naixement d'un nadó viu. Sota el model Hipergeomètric la dependència entre els diferents esdeveniments es determina segons com es seleccionin i no una dependència real entre experiments com suposem que existeix entre els diferents embrions, ja que, suposem que aquests s'ajuden mútuament, per tant, que existeix una relació real i positiva. Per aquest motiu, encara que la distribució Hipergeomètrica, en ocasions quan no es pot suposar independència entre els diferents experiments sigui la que s'utilitza, en aquest cas l'escenari que suposa no és el mateix que el del nostre problema. En conseqüència, en aquest cas no era raonable estimar els paràmetres i les probabilitats d'èxit corresponents per cada exemple sota aquesta distribució perquè no era justificable el seu ús per el nostre problema.

4.2 Bondat de l'ajust

La bondat de l'ajust d'un model estadístic descriu com de bé ajusta aquest model en qüestió amb unes dades observades, és a dir, es basa en calcular les discrepàncies que hi poden haver entre unes dades observades i les dades esperades sota el model estadístic que estem avaluant tot amb l'objectiu d'estudiar si la distribució de les dades observades pot considerar-se la distribució del model en qüestió. [9]

Per l'objectiu plantejat en aquest estudi, vam necessitar analitzar la bondat de l'ajust de cadascun dels exemples proposats per tal d'estudiar, tenint unes dades reals observades, quina extensió era la que millor s'ajustava a les dades reals en cada cas. És a dir, vam haver d'utilitzar una prova estadística de bondat de l'ajust per estudiar les discrepàncies entre les probabilitats d'èxit observades p_{j3} (o p_{j4} per Europa) i les esperades π_{j3} (π_{j4} per Europa) presentades a l'anterior secció. Així doncs, a continuació es presenta la prova que es va utilitzar i com es va desenvolupar en el nostre cas.

4.2.1 La prova

Degut a la naturalesa de les dades amb les que estàvem treballant, la prova estadística que es va decidir utilitzar va ser la prova *Khi-quadrat de Pearson*.

Nosaltres modelitzem n observacions d'una variable aleatòria discreta amb k categories. Llavors, les dades observades es poden recollir en una taula de contingència amb k cel·les. Amb això, l'avaluació de la bondat de l'ajust del model estadístic considerat consisteix en estudiar la discrepància entre les freqüències (relatives o absolutes) observades i esperades per cadascuna de les cel·les de la taula de contingència definida. És a dir, si considerem p_i la proporció observada de la categoria i i π_i la probabilitat esperada per a la categoria i sota el model considerat tenim,

$$\chi^2 = n \sum_{j=0}^k \frac{(p_j - \pi_j)^2}{\pi_j} \quad [9]$$

Que és l'estadístic de *Pearson*.

Tenim que $O_j = np_j$ i $E_j = n\pi_j$, és a dir, les freqüències absolutes observades i les esperades respectivament. Amb aquesta notació,

$$\chi^2 = \sum_{j=0}^k \frac{(O_j - E_j)^2}{E_j}$$

Que és l'estadístic de la prova de bondat de l'ajust *Khi-quadrat de Pearson* i, sota la hipòtesi nul·la, es distribueix seguint una χ^2 amb $k - q - r$ graus de llibertat on k representa el nombre de cel·les de la taula de contingència, q el nombre de paràmetres màxim versemblants estimats i r el nombre de restriccions que s'imposen sobre les dades.

En aquesta prova, sota la hipòtesi nul·la H_0 , considerem que les dades observades provenen de la distribució del model en qüestió mentre que sota la hipòtesi alternativa H_1 considerarem que la distribució de les dades no és la mateixa que la distribució del model considerat. En conseqüència, el que ens és favorable és no rebutjar la hipòtesi nul·la perquè, d'aquesta manera, estarem no rebutjant la idea de que la distribució de les dades observades és la distribució del model en qüestió i, en definitiva, d'un model diferent al Binomial i que proporciona uns estimadors de les probabilitats d'èxit del nostre problema adequats perquè són estadísticament semblants als obtinguts amb la llei de probabilitats real del problema que hem suposat.

4.2.2 Limitacions

La prova *Khi-quadrat de Pearson* és una prova asimptòtica, per tant, que proporciona p-valors asimptòtics i que són només fiables quan:

1. La mida de la mostra és gran. Normalment es demana que sigui superior a 30 observacions o, sent més estrictes, 50 observacions.
2. Cada freqüència absoluta esperada de la taula de contingència ha de ser superior a 5 [9] tot i que també es pot ser menys restrictiu i considerar que cap freqüència absoluta esperada de la taula de contingència sigui inferior a 1 [10].³

³La raó perquè les freqüències esperades de cada cel·la de la taula de contingència hagin de ser superiors a 5 s'explica perquè l'estadístic de la prova *Khi-quadrat de Pearson* segueix una distribució multinomial que és una generalització de la distribució Binomial per a variables amb $k \geq 2$. Es pot veure matemàticament que la distribució multinomial es pot aproximar a la distribució Khi-quadrat sota certes condicions. La condició que habitualment s'especifica és que les freqüències absolutes esperades de cada cel·la de la taula de contingència siguin superiors a 5. D'aquesta manera, aquest valor és prou gran per assegurar que la distribució discreta multinomial és una aproximació raonable a la distribució continua Khi-quadrat.

Cal ressaltar també que és necessari considerar una condició d'aquest tipus perquè degut a la forma de l'estadístic de la prova, si les freqüències esperades són molt petites, l'estadístic de contrast serà molt gran i, consegüentment, serà molt probable rebutjar la hipòtesi nul·la. Tot i que a nosaltres el que ens interessa és no rebutjar-la, cal ser una mica restrictius amb el problema i assegurar que les freqüències esperades no siguin tan petites que només per la forma de l'estadístic acabem rebutjant H_0 .

Si no es compleixen aquestes dues condicions en les dades és possible que el p-valor asimptòtic que s'obtingui de la prova no sigui fiable i, en conseqüència, que la conclusió a la que s'arribi no sigui encertada. Per això, s'ha de ser molt rigorós en aquest sentit i estudiar si en cada prova les dades compleixen les condicions mencionades.

Si no es té una mostra suficientment gran (com a mínim 30 observacions) caldrà considerar altres proves com la prova exacta de Fisher (si les condicions són favorables a utilitzar-la) [10] o, per exemple, una prova exacta basada en la vertadera distribució de les dades [10] obtenint, de la prova, un p-valor exacte. Altrament, si alguna freqüència absoluta esperada no és superior a 1 es rebutjarà directament la utilització de la prova *Khi-quadrat de Pearson* en aquest cas, en canvi, si les freqüències absolutes esperades són inferiors a 5, però superiors a 1 es farà un estudi de simulació que posteriorment descriurem per analitzar si l'ús d'aquesta prova pot ser adequat.

A més a més de l'estudi de simulació, segons *Olivares i García-Forero, 2010* [9], es sap que una manera pràctica d'avaluar si el p-valor asimptòtic és o no fiable consisteix en calcular el p-valor per la prova *Khi-quadrat de Pearson* i el p-valor per una prova molt semblant a la de *Pearson* que és la *prova de raó de versemblances*. Aquesta segona prova, utilitzant la primera notació descrita a l'apartat anterior, té com a estadístic,

$$G^2 = 2n \sum_{j=0}^k p_j \ln \left(\frac{p_j}{\pi_j} \right)$$

On, sota la hipòtesi nul·la, es distribueix com una χ^2 amb $k - q - r$ graus de llibertat i contrasta el mateix test d'hipòtesi que la prova de *Pearson*.

Un cop això, si els p-valors que s'obtenen de les dues proves són similars, doncs, és possible que els dos siguin correctes mentre que si són molt diferents el més probable és que els dos siguin incorrectes.

Aquests són, per tant, els dos criteris que utilitzarem per determinar si el test utilitzat és o no correcte en cada cas si no es compleix la segona condició de la prova *Khi-quadrat de Pearson*.

4.2.3 Estudi de simulació

Es va realitzar un estudi de simulació per analitzar si era adequada la utilització de la prova de *Pearson* en els casos en els que el nombre de freqüències absolutes esperades, en alguna cel·la de la taula de contingència, fos inferior a 5, però superior a la unitat.

La idea consistia en que si es detectava un cas en el que el criteri no es complís, llavors, s'estudiaria si el p-valor que sortia d'aquella prova era o no fiable. Per fer-ho, es simulava una mostra aleatòria de grandària igual a la de la mostra original, ja que,

es disposava de les estimacions màxim versemblants de la probabilitat de cada cas (de cada cel·la de la taula de contingència) per aquell model i a partir d'aquesta mostra s'aplicava el test de *Pearson* considerant que els recomptes obtinguts en la mostra simulada eren les dades observades i les esperades eren les que s'obtenien multiplicant cada probabilitat estimada sota el model considerat per la grandària mostral. Si no rebutjàvem la hipòtesi nul·la, per tant, estàvem dient que la distribució de les dades simulades era la distribució del model en qüestió. Com que la mostra simulada s'havia generat amb les probabilitats que sortien del model en qüestió, doncs, el fet de no rebutjar que les dades observades es distribuïen com el model era el correcte i, per tant, fixat un nivell de significació α el que ens interessava era veure que, si el procés anterior es repetia x vegades, el $(1-\alpha)100\%$ de les vegades, certament, no es rebutjava la hipòtesi nul·la i la resta sí. Si podíem demostrar això mitjançant simulació podríem dir que la prova, encara que no es complís el criteri que va donar l'estudi de simulació, proporcionava un p-valor fiable perquè en el $(1-\alpha)100\%$ dels casos, com havia de ser fixat un nivell de significació α , ens quedàvem amb la realitat.

A la pràctica, la simulació de la mostra es va generar mitjançant el mètode generalitzat del mètode clàssic de generació de números aleatoris anomenat *Mètode de l'invers* per a variables discretes. Més concretament, el mètode consisteix en que, partint d'unes probabilitats que en el nostre cas podem denotar π_{03} , π_{13} , π_{23} i π_{33} i mitjançant la generació d'una variable aleatòria uniforme $(0, 1)$ i de grandària n es classifica cada valor generat a partir del següent criteri i, considerant que $\pi_{03} > \pi_{13} > \pi_{23} > \pi_{33}$ i la seva suma ha de ser 1.

Suposem que u_1 és el primer valor uniforme $(0,1)$ generat d'una mostra de mida n . Llavors,

Si	$u_1 \leq \pi_{03}$	$m_1 = 0$
Si	$\pi_{03} < u_1 \leq (\pi_{03} + \pi_{13})$	$m_1 = 1$
Si	$(\pi_{03} + \pi_{13}) < u_1 \leq (\pi_{03} + \pi_{13} + \pi_{23})$	$m_1 = 2$
Si	$(\pi_{03} + \pi_{13} + \pi_{23}) < u_1 \leq 1$	$m_1 = 3$

On m_1, m_2, \dots, m_n seran les observacions d'una mostra M de mida n amb valors de 0 fins a 3 (0 fins a 4 en el cas d'Europa) que representen, segons el nombre d'embrions transferits, si es van implantar 0 embrions, 1, 2 o 3 (o 4 en el cas d'Europa); de la mateixa manera amb els naixements de nadons vius.

Amb la mostra M simulada, obtenim les freqüències de 0 èxits, d'un, de dos o tres (i quatre si és el cas) que seran, per tant, les nostres freqüències absolutes observades i considerant les esperades $n\pi_{j3}$ per $j = 0, \dots, 3$ ($n\pi_{j4}$ per $j = 0, \dots, 4$ si cal) s'aplica el test de *Pearson* tot estudiant si no es rebutja H_0 o sí que es fa. Aquest procés, per

tant, es repeteix 1000 cops obtenint el nombre de vegades d'aquest total que no hem rebutjat i, per tant, que ens hem quedat amb la realitat i el nombre de vegades que el test ha fallat. Com s'ha dit abans, si fixant un nivell de significació α el $(1 - \alpha)100\%$ de les vegades ens quedem amb la realitat, H_0 , es considerarà fiable el p-valor de la prova encara que no es compleixi la segona condició descrita.

És important ressaltar que, habitualment, per solucionar el problema de freqüències esperades inferiors a 5 que es pot donar en la prova *Khi-quadrat de Pearson* es solen agregar les cel·les de la taula de contingència de tal manera que s'obtingui una de nova que compleixi les dues condicions necessàries per a que la prova sigui vàlida. Malgrat tot, en el nostre cas, era impossible agregar les cel·les de la taula de contingència perquè, a excepció del model Binomial, disminuiríem en una unitat els graus de llibertat de la prova i ens quedaríem sense ells (això no passaria en el cas europeu). Aquesta és la raó per la que s'ha utilitzat la simulació i el criteri definit per *Olivares i García-Forero* per estudiar si en els casos que no es compleix aquesta condició la prova és adequada.

4.2.4 Aplicació a les nostres dades

Un cop presentada la prova que es va utilitzar per estudiar la bondat de l'ajust de cada model presentat en el capítol anterior tot explicant quines podien ser les seves limitacions i la manera en la que es va decidir solventar-les en cas que hi apareguessin, doncs, s'explicarà com es van aplicar a cadascun dels nostres exemples un cop es sap com s'han obtingut les probabilitats d'èxit en cada cas.

Exemple principal

Estimades totes les probabilitats d'èxit per cadascun dels models que s'han proposat al capítol anterior a la Secció 3.2 per cada possible cas, per tant, tenim π_{03} , π_{13} , π_{23} i π_{33} per qualsevol dels models proposats i, també, per la llei de probabilitats real que hem suposat per aquest problema p_{03} , p_{13} , p_{23} i p_{33} . Així doncs, s'aplica per cadascun dels cinc casos tant per les implantacions com pels naixements de nadons vius la prova *Khi-quadrat de Pearson* considerant que $O_j = np_{j3}$ i $E_j = n\pi_{j3}$ per $j = 0, \dots, 3$.

S'estudia, per tant, les discrepàncies entre les freqüències absolutes del problema sota la llei real de probabilitats suposada i un dels models proposats de tal manera que si aquestes discrepàncies són suficientment petites es pot considerar que el model en qüestió és una bona proposta per aquest problema, en canvi, si les discrepàncies són suficientment elevades aquell model no és l'adequat.

Es va tenir en compte que,

1. En el cas del model Binomial, es va estimar mitjançant màxima versemblança el paràmetre p_1 , per tant, $q = 1$. A més a més, la suma de les quatre cel·les de la taula de contingència havia de ser n . Per tant, $r = 1$ i això implica que en la mesura de les discrepàncies entre el model Binomial i la llei de probabilitats real del problema, l'estadístic de *Pearson* s'havia de comparar amb una χ^2 amb 2 graus de llibertat.
2. Pels altres models, es van estimar mitjançant màxima versemblança p_1 i p_2 , per tant, $q = 2$ i de la mateixa manera que abans $\pi_{03} + \pi_{13} + \dots + \pi_{33} = 1$. En conseqüència, en aquest cas només considerem un únic grau de llibertat en la prova *Khi-quadrat de Pearson*.

Un cop això, es va estudiar si es complien les dues condicions necessàries per utilitzar adequadament la prova. D'una banda, es treballava amb mostres grans amb més de 100 observacions i, d'una altra, en alguns casos, per $k = 3$, no es complia la condició de que les freqüències esperades fossin més grans que 5. En aquest cas si la freqüència era inferior a la unitat es va considerar que la prova no era vàlida i no es podia continuar amb l'estudi per aquell model en aquell cas concret, en canvi, si la freqüència era més petita que 5, però més gran que 1 es va realitzar: 1) L'estudi de simulació descrit a l'apartat anterior 4.2.3 i 2) el criteri proposat per *Olivares i García-Forero, 2010* [9] per analitzar si el p-valor resultant de la prova és o no fiable. Si es podia confirmar que el p-valor resultant de la prova era fiable almenys amb algun criteri, llavors, es treia una conclusió sobre el resultat; contràriament es va considerar no resolt aquell cas concret de la mateixa manera que si la cel·la problemàtica tingués una freqüència inferior a la unitat. També es van ignorar aquells casos que presentaven 0 implantacions o naixements triples observats havent transferit tres embrions.

Exemples secundaris

Per Catalunya

Per l'exemple de Catalunya el procés és el mateix que per l'exemple principal amb petits matisos donat que la informació que es té s'estructura diferent. És a dir, un cop es tenen estimades les probabilitats per cada possible cas $\pi_{03}, \pi_{13}, \pi_{23}$ i π_{33} per cadascun dels models proposats i per la llei de probabilitats del problema p_{03}, p_{13}, p_{23} i p_{33} 4.1.2 es calculen les freqüències absolutes observades i esperades per a cada possible cas de tal manera que $O_i = np_{i3}$ i $E_i = n\pi_{i3}$ per $i = 1, \dots, 3$ i es realitza el mateix procediment que el que s'ha descrit en l'exemple principal. És a dir, si es compleixen les dues condicions de la prova no hi ha cap problema amb el p-valor que s'obté en quant a fiabilitat, en canvi, si es treballa amb mostres que no superen,

com a mínim, les 30 observacions o tenen alguna freqüència esperada inferior a la unitat, la prova en aquests casos no serà viable i no es podrà donar una resposta, en canvi, si es treballa amb mostres grans, però alguna freqüència esperada és inferior a 5, però no a 1 es farà, de la mateixa manera que abans: 1) Un estudi de simulació com el descrit a 4.2.3 i 2) S'aplicarà el criteri definit *Olivares i García-Forero, 2010* [9] per estudiar la fiabilitat del p-valor resultant de la prova. També, igual que s'ha fet per l'exemple principal, si s'observen 0 implantacions o naixements triples en un cas, aquest s'eliminarà.

Com que tenim el mateix nombre de cel·les a les taules de contingència, el nombre de paràmetres estimats per cada cas és el mateix que a l'exemple principal i les restriccions imposades sobre les dades també, així doncs, el criteri que s'utilitza per determinar els graus de llibertat per cada prova és el mateix que el que s'ha descrit per l'exemple principal.

Per altres països europeus

En aquest últim exemple, el procediment és el mateix que en els altres dos. És a dir, un cop es tenen les probabilitats observades i les esperades 4.1.2, es calculen les freqüències observades i esperades i es realitza la prova convenientment: si les dades compleixen tots els criteris definits, aleshores, la prova serà vàlida i, en conseqüència, el resultat obtingut serà fiable; si alguna de les freqüències de la taula de contingència és inferior a la unitat o les mostres no són suficientment grans, llavors, la prova no es vàlida en aquest cas i si alguna de les cel·les de la taula de contingència és inferior a 5, però superior a la unitat i la mostra és gran s'estudiarà la fiabilitat de la prova en aquell cas mitjançant l'estudi de simulació, del criteri definit per *Olivares i García-Forero, 2010* [9]. També s'eliminaran aquells casos en els que s'observin 0 implantacions o naixements triples.

CAPÍTOL 5

Resultats i conclusions

En darrer lloc, aquest capítol recull els resultats més rellevants que s’han obtingut per cadascun dels exemples estudiats resumint-ho tot en forma de conclusions. Així doncs, en aquestes línies s’exposen els resultats més interessants propis del model final que s’ha considerat en cada exemple. D’una altra banda, a l’apèndix es pot consultar tota la informació tal com les estimacions dels paràmetres d’interès per cada model, les freqüències observades i esperades per la prova *Khi-quadrat de Pearson*, els resultats de l’estudi de simulació i del criteri d’*Olivares i García-Forero* [9] i els p-valors que s’obtenen de la prova de *Pearson*.

5.1 Exemple principal

Les implantacions per Espanya

Estimats els paràmetres p_k per $k = 1, \dots, 3$ que es poden veure a l’apèndix A.1.1 per cadascun dels models proposats, s’estimen les probabilitats d’implantació havent transferit 3 embrions $P(Y_3 = j)$ per $j = 0, \dots, 3$ obtenint, amb les probabilitats d’implantació o d’èxit, les freqüències esperades que són les que ens interessen per estudiar si la prova *Khi-quadrat de Pearson* és o no correcta en cada cas. A partir de les freqüències absolutes esperades es veu que el model Multiplicatiu s’ha de descartar en dos dels casos perquè no és viable, ja que, el nombre d’implantacions múltiples s’espera que sigui inferior a la unitat en els casos en els que es transfereixen embrions criopreservats que provenen tant d’òcits propis com de donants. Aquestes són les úniques dues excepcions que es van descartar directament sense analitzar-les amb l’estudi de simulació o el criteri d’*Olivares i García-Forero* [9]. En els altres casos en alguns es complien els dos criteris que es necessiten i es va poder aplicar la prova i en altres, abans, es va estudiar si la prova era o no adequada.

Així doncs, per tots els casos del model Additiu i dels dos models Binomials retardats es treballava amb mostres superiors a 50 observacions i totes les freqüències absolutes

esperades eren superiors a 5, per tant, era adequat usar la prova *Khi-quadrat de Pearson* per estudiar si, en cada cas, les probabilitats d'èxit estimades eren semblants de manera estadísticament significativa a les probabilitats estimades sota el model real que nosaltres varem suposar. D'una altra banda, en el model Binomial, tant ens els casos en els que es van transferir embrions criopreservats propis com de donants, s'espera que el nombre de casos amb tres implantacions havent transferit tres embrions sigui inferior a 5 (en els altres casos els dos criteris es compleixen) tot i que en tots els casos les mostres amb les que es treballa tenen més de 50 observacions. De la mateixa manera succeeix amb el model Multiplicatiu, ja que, a part dels dos casos que es van haver d'ignorar a conseqüència de tenir freqüències esperades que no arribaven a la unitat, tant en el cas dels embrions que es van transferir en fresc i provenien d'òcits propis com de donants i en els totals no s'arriba a 5 casos esperats d'implantacions triples, però les mostres en cada cas són elevades. Això va fer que tant en els corresponents casos del model Binomial com els que s'acaben de comentar del model Multiplicatiu s'haguessin d'haver estudiat amb més detall mitjançant simulació i el criteri d'*Olivares i García-Forero*[9] perquè no podíem garantir que la prova en aquests casos fos correcta.

Pels casos mencionats, es realitza l'estudi de simulació comentat i es veu que en tots els casos és correcta la utilització d'aquesta prova, és a dir, si es consulten els resultats de l'apèndix A.1.2 s'aprecia que de cada 1000 simulacions en menys de 950 no es va rebutjar la hipòtesi de que les freqüències observades es distribueixen seguint el model en qüestió i això es veu tant en el model Binomial com en el model Multiplicatiu. A nosaltres ens interessava que, aproximadament, de cada 1000 vegades simulades en 950 ens quedéssim amb la hipòtesi nul·la de la prova, però observem que ens quedem menys vegades de les que ens interessaven. De totes maneres, si fem una reflexió hem de pensar que a nosaltres el que ens era favorable, d'acord amb l'objectiu que varem fixar per aquest estudi, era no rebutjar la hipòtesi nul·la, és a dir, no rebutjar el fet que les dades observades es distribueixen segons el model considerat perquè així seria correcte suposar que les dades provenen d'aquesta distribució concreta, però amb l'estudi de simulació es pot veure que menys vegades de les que esperàriem ens quedem amb el que ens interessa i, per tant, aplicant la prova *Khi-quadrat de Pearson* en aquest cas estem sent molt conservadors perquè no rebutgem moltes menys vegades de les que s'esperaria. Així doncs, sabem que en aquests casos estem sent conservadors amb el resultat obtingut de la prova, però això no implica que els p-valors resultats no siguin vàlids i, en conseqüència, que són interpretables.

A més a més, per assegurar-nos de que l'ús d'aquesta prova és correcte en aquest cas s'utilitza un altre criteri comentat per *Olivares i García-Forero*[9] i es pot veure que en tots els casos els p-valors obtinguts per la prova *Khi-quadrat de Pearson* i la prova de *raó de versemblances* són molts semblants, el que ens està indicant que és molt probable que siguin p-valors correctes. Conseqüentment, per els casos anteriors la prova *Khi quadrat de Pearson* es considera vàlida i només en els dos casos del model

Multiplicatiu mencionats al paràgraf anterior, pel que respecta les implantacions per Espanya, ha sigut impossible arribar a una conclusió perquè era inviable la utilització d'aquesta prova A.1.2.

En els casos en els que ha sigut vàlida la prova *Khi-quadrat de Pearson* s'obtenen els p-valors corresponents per arribar a la conclusió principal d'aquest estudi. Sembla que el model Additiu és el millor model per estimar les probabilitats d'implantació havent transferit tres embrions, ja que, és l'únic model dels cinc proposats en el que les freqüències observades i esperades s'assemblen de manera estadísticament significativa i, en conseqüència, que les estimacions de les probabilitats d'implantació que s'obtenen a partir del model Additiu són bones estimacions. Més concretament, només en els casos en els que es van transferir embrions criopreservats que provenien d'òcits propis (p-valor=0.3595) o donants (p-valor=0.61070) i embrions que es van transferir en fresc que provenien d'òcits de donants (p-valor=0.6142) el model Additiu era apropiat, i no pas en en els altres dos casos A.1.2.

Els paràmetres estimats pel model Additiu en aquest casos són els següents:

	\hat{p}_1	\hat{p}_2	\hat{p}_3	α
Propis Criopreservats	0.16764	0.04700	0.01421	0.13543
Donats Fresc	0.27933	0.11879	0.05595	0.20248
Donats Criopreservats	0.18336	0.05998	0.02066	0.17605

Taula 5.1: Paràmetres pel model Additiu per les implantacions espanyoles.

Per tant, les probabilitats d'èxit estimades sota el model Additiu en els casos en els que aquest és correcte es presenten a continuació sabent que aquestes probabilitats estimen convenientment els paràmetres reals del problema.

	\hat{p}_{03}	\hat{p}_{13}	\hat{p}_{23}	\hat{p}_{33}
Propis Criopreservats	0.62385	0.26356	0.09836	0.01421
Donats Fresc	0.46240	0.29313	0.18850	0.05595
Donats Criopreservats	0.60918	0.25218	0.11795	0.02066

Taula 5.2: Probabilitats d'implantació sota el model Additiu per Espanya.

D'una banda, és important tenir present que com ja sospitàvem el model Binomial no és el model apropiat per estimar aquestes probabilitats i s'ha pogut demostrar en aquest escrit perquè s'ha trobat un nou model que sembla ser més adequat. D'una

altra, és important remarcar que les correlacions estimades pel model Additiu són totes positives fet que ens indica que els diferents experiments, probablement, estiguin relacionats positivament com ja vam establir en la hipòtesi de l'estudi.

Els naixements per Espanya

Seguint l'esquema que s'ha descrit per les implantacions espanyoles, amb els naixements es va procedir de la mateixa manera A.2.1. Així doncs, d'una banda, al principi ja es va descartar el model Multiplicatiu perquè s'esperava que el nombre de naixements triples de nadons vius havent transferit tres embrions fos inferior a la unitat en cadascun dels casos estudiats del model en qüestió, per tant, es va rebutjar aquest model des del principi sense plantejar l'opció d'estudiar si la prova de bondat de l'ajust era o no adequada. De la mateixa manera que es va fer amb el model Multiplicatiu en aquest cas, també es va fer amb el model Binomial en els casos en els que els embrions estaven criopreservats i provenien d'òcits propis o de donant i en el cas en el que els embrions estaven en fresc i provenien de donant. D'altra banda, s'observen 0 naixements triples en els casos en els que els embrions estaven criopreservats i provenien d'òcits de donants. Encara que pels models Additiu i les dues propostes dels models retardats aquests casos s'haguessin pogut estudiar, s'eliminaran de tots els models per presentar una freqüència observada igual a 0.

Pels altres casos en els altres models, o es complien els dos criteris exigits i, per tant, la utilització de la prova era correcte o no es complia el criteri de que les freqüències esperades havien de ser superiors a cinc, però totes eren superiors a la unitat. Pel que respecte la grandària mostral, en tots els casos de tots els models, el nombre d'observacions era superior a 50 A.2.2.

Pels dos models Binomials retardats, en els casos en els que els embrions estaven criopreservats i provenien d'òcits propis i en el cas en el que els embrions es transferien en fresc i provenien d'òcits de donant es va haver de estudiar si l'ús de la prova *Khi-quadrat de Pearson* era correcte perquè, en cada cas, s'esperava que el nombre de naixements triples de nadons vius fos inferior a cinc, però superior a la unitat. De la mateixa manera, en el model Additiu això es va haver d'estudiar en els casos en els que els embrions estaven criopreservats i provenien d'òcits propis o de donant i, per últim, en el model Binomial en el cas en el que els embrions estaven en fresc i provenien d'òcits propis i en el total per casos.

De la mateixa manera que va passar per les implantacions, en l'estudi de simulació per aquests casos descrits s'esperava que aproximadament de les 1000 simulacions fetes en 950 no es rebutgés la hipòtesi de que les freqüències observades provenien del model en qüestió, però es pot veure que en la majoria de models continuem sent conservadors perquè no rebutgem menys vegades de les que esperaríem A.2.2. Per tant, com abans, això no mostra que el p-valor resultant de la prova no sigui vàlid, només que estem sent més conservadors en la seva decisió que en els casos en els que es compleixen els dos criteris necessaris.

A més a més, utilitzant el criteri definit per *Olivares i García-Forero*[9] es veu que els p-valors de les dues proves de bondat d'ajust són molt semblants el que ens està indicant que és molt probable que siguin vàlids. També es veu que per a tots els models, quan els embrions estan criopreservats i provenen d'òocits de donant, la prova d'*raó de versemblances* no és vàlida perquè no s'observa cap cas amb naixement triple de nadons vius. Això implica que en aquests casos no puguem determinar si els p-valors de les dues proves són o no semblants i, en conseqüència, com ja s'havia decidit que aquest cas s'havia de descartar per a tots els models A.2.2.

Pels naixements de nadons vius en Espanya, finalment, hi ha dues propostes de models que són adequades per estimar convenientment les probabilitats d'èxit. D'una banda, igual que abans, es pot considerar el model Additiu pels casos en els que es van transferir embrions en fresc d'òocits propis (p-valor= 0.7445) o d'òocits de donant (p-valor= 0.8662), embrions que es transferien criopreservats i provenien d'òocits propis (p-valor= 0.0596) i pel total per casos (p-valor= 0.3117). D'una altra, el primer model Binomial retardat també pot ser una alternativa en el cas en el que els embrions es transferien en fresc i provenien d'òocits propis (p-valor= 0.0860) o de donant (p-valor= 0.2926), embrions que es transferien criopreservats i provenien d'òocits propis (p-valor= 0.2947) i pel total per casos (p-valor= 0.3318). Tot seguit, es presenten els paràmetres i les probabilitats d'èxit estimades amb cadascun dels dos models.

Els paràmetres estimats per cadascun dels models són:

	\hat{p}_1	\hat{p}_2	\hat{p}_3	α
Propis Fresc	0.08134	0.02095	0.00404	0.19180
Propis Criopreservats	0.10027	0.02546	0.00564	0.17075
Donats Fresc	0.12743	0.04608	0.01348	0.26835
Total	0.09036	0.02402	0.00504	0.19291

Taula 5.3: Paràmetres pels naixements a Espanya sota el model Additiu.

	\hat{p}_1	\hat{p}_2	\hat{p}_3
Propis Fresc	0.08134	0.02095	0.00303
Propis Criopreservats	0.10027	0.02546	0.00406
Donats Fresc	0.12743	0.04608	0.00989
Total	0.09036	0.02402	0.00372

Taula 5.4: Paràmetres pels naixements en Espanya sota el model Binomial retardat 1.

Amb aquests paràmetres estimats per cada model, les probabilitats d'èxit que s'estimen sota cadascun d'ells es presenten tot seguit sabent que aquestes estimen convenientment les probabilitats reals del problema en aquest cas.

	\hat{p}_{03}	\hat{p}_{13}	\hat{p}_{23}	\hat{p}_{33}
Propis Fresc	0.81478	0.13043	0.05073	0.00403
Propis Criopreservats	0.76991	0.16498	0.05945	0.00564
Donats Fresc	0.74246	0.14625	0.09780	0.01347
Total	0.79595	0.14205	0.11795	0.00503

Taula 5.5: Probabilitats de naixement sota el model Additiu per Espanya.

	\hat{p}_{03}	\hat{p}_{13}	\hat{p}_{23}	\hat{p}_{33}
Propis Fresc	0.81579	0.12742	0.05374	0.00303
Propis Criopreservats	0.77149	0.16024	0.06419	0.00406
Donats Fresc	0.74604	0.13550	0.10855	0.00989
Total	0.79726	0.13811	0.06089	0.00372

Taula 5.6: Probabilitats de naixement sota el model Binomial retardat 1 per Espanya.

Les correlacions en el model Additiu continuen sent positives fet que ens indica que és molt probable que la nostre suposició de relació positiva entre els diferents experiments sigui correcta. Afegint que, per estimar les probabilitats de naixements de nadons vius, el model Binomial no és un bon model com ja plantejàvem en la nostre hipòtesi donat que hem trobat dos models alternatius que estimen millor aquestes probabilitat ajustant-se més a la realitat.

5.2 Exemples secundaris

5.2.1 Per Catalunya

Les implantacions

Per l'estudi de les implantacions dels embrions transferits en Catalunya el procediment seguit és el mateix que el que es va descriure per l'exemple principal, però en aquest cas la informació d'interès la teníem més desagregada per tècnica de RHA i provenença dels oòcits o estat dels embrions que a l'exemple principal. Això comporta que es té més informació per aquest exemple i que, en general, les mostres amb les que es treballa per cadascun dels casos solen ser més petites que en l'exemple principal (excloent els totals). Això últim va comportar petits canvis en el procediment respecte al que s'ha pogut estudiar per l'exemple principal, però la idea és sempre la mateixa.

Per tant, un cop estimats els paràmetres d'interès sota el model real suposat i cada model proposat B.1.1, es va estudiar, per cadascun dels possibles casos per cada

tècnica de RHA que es tenia ¹, si l'ús de la prova *Khi-quadrat de Pearson* era o no apropiat.

Finalment, per cadascuna de les tècniques de RHA i el Total es van excloure el casos en els que es donaven els embrions (donació) perquè les mostres, per totes les tècniques, no eren superiors a les 30 observacions i en moltes d'elles hi havia més d'una cel·la amb una freqüència esperada inferior a la unitat. També, per cadascun dels models, es van ignorar els casos d'embrions criopreservats per tècniques FIV i FIV-ICSI i d'embrions sotmesos a l'examen DGP per FIV perquè s'esperava que el nombre d'implantacions triples fos inferior a la unitat i, en aquest últim també, perquè es van observar 0 casos d'implantacions triples. Exclosos aquests casos es va analitzar, per cadascun dels models, aquells altres casos que tenien un nombre esperats d'implantacions triples inferior a 5, però superior a la unitat perquè serien els que s'estudiarien mitjançant simulació i el criteri *d'Olivares i García-Forero*. Així doncs, per la tècnica de RHA FIV es van haver d'estudiar els dos casos restants (fresc i ovidonació) i el total pel model Binomial mentre que pels altres tres models es van haver d'estudiar únicament els casos en fresc i d'òcits donats perquè els totals presentaven freqüències esperades superiors a 5. El model Multiplicatiu, per la tècnica FIV, es va rebutjar perquè s'esperava que el nombre d'implantacions triples per cada estat dels embrions o provenença dels oòcits fos inferior a 1. En el cas de la ICSI, per tots els models menys el Multiplicatiu i el Binomial, es van estudiar els casos d'embrions criopreservats i sotmesos a l'examen DGP mentre que pel Multiplicatiu es van estudiar els casos d'embrions transferits en fresc, els d'òcits donats i els dels totals perquè eren els únics que presentaven freqüències esperades inferiors a cinc, però superiors a la unitat, ja que, els altres es van haver de rebutjar. Pel model Binomial només es van estudiar els casos d'embrions criopreservats perquè la resta o eren correctes o es van rebutjar des d'un inici com els embrions donats o els sotmesos a l'examen DGP. Per la tècnica combinada FIV-ICSI, pel model Binomial es van estudiar els casos d'òcits en fresc i donats i es van rebutjar, també, els casos d'embrions sotmesos a l'examen DGP. En canvi, pel Multiplicatiu, es van rebutjar tots menys els totals que es van estudiar amb simulació i el criteri *d'Olivares i García-Forero* perquè presentaven alguna cel·la inferior a cinc, però superior a la unitat. Per la resta de models per aquesta tècnica, es van estudiar únicament els casos d'òcits donats, ja que, els altres casos o van ser rebutjats en un inici com els embrions criopreservats o els donats o complien les condicions demanades. Finalment, pel total per tècniques RHA per tots els models menys el Multiplicatiu, es van estudiar el casos d'embrions criopreservats i sotmesos a l'examen DGP perquè els altres complien els dos criteris mentre que en el model Multiplicatiu es van estudiar el casos d'embrions frescos i d'òcits donats, ja que, els altres casos es van excloure per presentar freqüències esperades inferiors a la unitat i els totals complien els dos criteris demanats B.1.2.

¹Recordem que la informació es troba desglossada per tècnica FIV, ICSI, FIV-ICSI i Total i per cadascuna hi ha 6 formes diferents de tenir els embrions o d'obtenir els oòcits

Amb tot això, per tant, d'una banda es realitza l'estudi de simulació (fent 1000 simulacions per cada cas) obtenint uns resultats semblants als que es van presentar per l'exemple principal. És a dir, en la majoria de casos el nombre de vegades que no rebutjàvem es trobava per sota del que nosaltres esperàvem, però per la mateixa reflexió que la comentada en l'exemple anterior, com que el que ens interessa és no rebutjar, per tant, en els casos en els que ha calgut fer simulació per estudiar si la prova era apropiada només estem sent més conservadors en la nostra decisió de la prova que en els casos que no presenten cap problema perquè compleixen els criteris necessaris.

Utilitzant el criteri definit per *Olivares i García-Forero*[9] es pot veure que els p-valors s'assemblen força en els casos que ens interessa estudiar B.1.2, per això, considerem que les proves en els casos no ignorats, però que no complien els dos criteris són vàlides i, en conseqüència, que els p-valors que s'obtenen són interpretables.

Un cop sabem que els p-valors pels casos no ignorats són vàlids, el dos models Binomial retardats són els més adequats per aquest exemple, però cal remarcar que en alguns casos l'Additiu també ho és. Més concretament, per les implantacions a Espanya vam determinar que el model Additiu era l'adequat per modelar les implantacions quan els embrions estaven criopreservats i, també, quan estaven en fresc i provenien d'òocits de donant. Cal recordar que per aquelles dades no es feia distinció per tècniques RHA, així doncs, podem pensar que els totals per tècniques en les dades per Catalunya són equivalents a les dades per Espanya. Si ens fixem en els casos d'embrions criopreservats pels totals per tècniques RHA sota el model Additiu determinem que aquest estima correctament les probabilitats d'implantació per Catalunya (p-valor=0.6388) i, aquest cas, és el que creiem que s'aproxima més a les dades de l'exemple principal pel que vam determinar que el model Additiu era l'adequat. És a dir, encara que amb les dades més desglossades uns altres models es considerin més adequats, no contradim la conclusió a la que vam arribar a l'exemple principal.

Els dos models Binomials retardats semblen ser les dues propostes més adequades per estimar les probabilitats d'implantació a Catalunya, però sembla que la segona proposta és encara millor que la primera. Com a conseqüència del gran volum d'informació de la que disposem en aquest capítol només es presentaran les probabilitats d'implantació a Catalunya estimades sota els dos models en els casos corresponents podent consultar a l'apèndix les estimacions dels paràmetres que van ser necessàries per obtenir aquestes probabilitats i els p-valors resultants de la prova que ens han portat a les conclusions comentades. B.1.1B.1.2

Les probabilitats estimades d'implantació, sota els dos models Binomial retardats, es presenten a continuació. Únicament es presenten en aquells casos en els que aquests models eren adequats. Es pot consultar l'apèndix per veure els p-valors resultants de les proves *Khi-quadrat de Parson* i, així, conèixer perquè aquests dos models són els més adequats i en quins casos ho són B.1.2.

		\hat{p}_{03}	\hat{p}_{13}	\hat{p}_{23}	\hat{p}_{33}
FIV	Fresc	0.57347	0.29998	0.11752	0.00903
	Ovodonació	0.50729	0.24505	0.22227	0.02539
	Total	0.55329	0.26817	0.16373	0.01480
ICSI	Fresc	0.52580	0.29490	0.16364	0.01566
	Criopreservat	0.63997	0.26877	0.08611	0.00515
	Ovodonació	0.48621	0.25365	0.23193	0.02822
	DGP	0.51066	0.15677	0.29321	0.03936
FIV-ICSI	Total	0.51311	0.27765	0.18944	0.01979
	Ovodonació	0.36158	0.26038	0.31865	0.05939
Total	Total	0.43855	0.31311	0.21992	0.02842
	Fresc	0.51522	0.30156	0.16678	0.01643
	Criopreservat	0.62952	0.27498	0.08990	0.00559
	Ovodonació	0.47820	0.25295	0.23887	0.02998
	DGP	0.51455	0.11735	0.32212	0.04598

Taula 5.7: Probabilitats d'implantació pel segon model Binomial retardat per Catalunya.

		\hat{p}_{03}	\hat{p}_{13}	\hat{p}_{23}	\hat{p}_{33}
FIV	Fresc	0.57192	0.30463	0.11286	0.01058
	Ovodonació	0.50130	0.26301	0.20431	0.03138
ICSI	Fresc	0.52286	0.30373	0.15481	0.01860
	Criopreservat	0.63889	0.27200	0.08288	0.00623
	DGP	0.49926	0.19098	0.25900	0.05076
FIV-ICSI	Ovodonació	0.35358	0.28439	0.29464	0.06739
Total	Criopreservat	0.62841	0.27833	0.08656	0.00670
	DGP	0.50048	0.15956	0.27990	0.06005

Taula 5.8: Probabilitats d'implantació pel primer model Binomial retardat per Catalunya.

És important ressaltar el fet que el model Binomial continua sense ser el model adequat per estimar aquestes probabilitats, ja que, estem proposant nous models alternatius que sí que proporcionen bons estimadors dels paràmetres d'interès. M'agradaria remarcar també que si ens fixem en les estimacions pel total de tècniques en el cas d'embrions criopreservats aquestes són molt semblants a les que es van presentar per Espanya en el cas d'embrions criopreservats (sent d'oòcits propis o de donants). A més a més, com s'ha mencionat en línies anteriors, el model Additiu també funciona correctament en aquest cas, com vam proposar per les dades espanyoles, donant en aquest cas les següents estimacions que hem considerat que era apropiat reportar,

		\hat{p}_{03}	\hat{p}_{13}	\hat{p}_{23}	\hat{p}_{33}
Total	Criopreservat	0.62611	0.28522	0.079671	0.009000

Taula 5.9: Probabilitats d'implantació sota el model Additiu per Catalunya.

Els naixements

Estimats els paràmetres d'interès que es poden consultar als apèndix B.2.1, pels naixements a Catalunya, inicialment, per cada tècnica de RHA es van ignorar els casos d'embrions donats i d'embrions sotmesos a l'examen DGP perquè el nombre d'observacions que es tenen d'aquests casos per cada tècnica és inferior a 30. També, per les tècniques combinades FIV-ICSI, es rebutgen per tots els models els casos d'embrions criopreservats perquè el nombre esperat de naixements triples per transferència d'embrions criopreservats utilitzant aquesta tècnica combinada és inferior a la unitat. Rebutjats aquests casos per totes les tècniques, s'analitza amb més detall per cadascuna d'elles i per cada model possible quins casos val la pena estudiar mitjançant simulació i el criteri d'*Olivares i García-Forero*[9] i quins casos cal rebutjar per ser inviable l'ús de la prova *Khi-quadrat de Pearson*. Així doncs, per les tècniques FIV, es rebutja completament el model Multiplicatiu perquè s'espera que en tots els casos el nombre de naixements triples sigui inferior a 1 i, també, es rebutja el model Binomial en tots els casos menys els totals pel mateix motiu. Pel que respecta als altres models per aquesta tècnica de RHA, es rebutgen els casos d'embrions criopreservats perquè es tenen freqüències esperades més petites que la unitat, d'òcits donats perquè s'observen 0 casos de naixements triples i s'estudien mitjançant simulació i el criteri anteriorment mencionat, pel model Additiu i la primera proposta de model Binomial retardat, els casos d'embrions transferits en fresc, ja que, els totals compleixen des d'un inici les dues condicions necessàries per a utilitzar la prova. Per la segona proposta de model Binomial retardat, per la mateixa tècnica de RHA, s'estudiaran els casos d'embrions transferits en fresc i els totals. Per les tècniques ICSI es rebutgen tots els casos menys els totals en el model Multiplicatiu per presentar freqüències esperades més petites que 1. En les dues propostes de models Binomial retardats es rebutgen els casos d'embrions criopreservats pel mateix motiu que en el model Multiplicatiu mentre que els altres casos, per aquests dos models, compleixen les dues condicions necessàries per aplicar la prova. En canvi, en el model Additiu es rebutgen els casos d'embrions criopreservats no perquè hi hagi alguna freqüència esperada inferior a 1, sinó perquè s'observen 0 naixements triples. Finalment, per aquesta tècnica, pel model Binomial cal rebutjar els casos d'embrions criopreservats pel mateix motiu que en els models Binomials retardats, estudiar els casos d'òcits donats, ja que, els casos d'embrions en fresc i els totals compleixen les dues condicions necessàries. Per les tècniques combinades FIV-ICSI, es rebutja el model Multiplicatiu

perquè s'espera que el nombre de naixements triples sigui inferior a la unitat per tots els casos. Pels models Additiu i les dues propostes de models Binomial retardats, per aquesta tercera tècnica de RHA, s'estudien els casos d'òcits donats, ja que, els casos d'embrions en fresc i els totals compleixen les dues condicions mentre que pel model Multiplicatiu també es rebutgen els casos d'òcits donats i únicament ens quedem amb els casos d'embrions en fresc i els totals que han de ser estudiats mitjançant simulació i el criteri mencionat. Per últim, pels totals, pels models Additiu i les dues propostes de model Binomial retardat no es rebutja cap cas, però s'estudien els casos d'embrions criopreservats. Pel model Binomial s'han de rebutjar els casos d'embrions criopreservats perquè en aquests alguna freqüència esperada no arriba a la unitat i pel model Multiplicatiu s'han de rebutjar tots els casos menys els d'òcits donats que s'han d'estudiar amb simulació i el criteri [9]. B.2.2

Exclosos els casos que no compleixen les condicions mínimes per ser estudiats i sabent quins són els casos que s'han d'estudiar i quins altres ja compleixen totes les condicions necessàries, es realitza l'estudi de simulació en tots aquells que calgui fer-ho. De la mateixa manera que va passar per les implantacions per Catalunya, en aquest cas també es simulen 100 mostres perquè continuem amb el mateix problema que vam plantejar, ja que, com que les dades ara estan més desglossades la mida de les mostres que es tenen en molts dels casos és més petita que a l'exemple d'Espanya on les dades estaven agregades. Els resultats que s'obtenen a l'estudi de simulació són semblants als que ja vam obtenir per les implantacions a Catalunya, per tant, i com es pot veure a l'apèndix B.2.2 es pot afirmar que en aquells casos en els que hi hagi alguna freqüència esperada inferior a 5, però superior a 1, el p-valor resultant de la prova *Khi-quadrat de Pearson* serà vàlid, tot i que en aquests casos, serem més conservadors en la nostra decisió que no pas en els casos que, inicialment, no presentaven cap complicació.

A més a més, igual que s'ha fet en els altres exemples, aplicant el criteri definit per *Olivares i García-Forero* es poden veure a l'apèndix B.2.2 els p-valors obtinguts amb les dues proves de bondat d'ajust que participen en aquest estudi i s'aprecia que, en general, els p-valors que s'estimen en cada cas per cadascuna de les proves són molt semblants el que implica que probablement siguin correctes i interpretables.

Un cop estudiats els casos problemàtics, proposem els segon model Binomial retardat com el model més adequat per estimar les probabilitats de naixement de nadons vius per Catalunya, ja que, és el que s'ajusta millor a cadascun dels casos que s'observen. Tot i això, cal ressaltar que la primera proposta de model Binomial retardat o el model Additiu també són adequats en alguns casos en particular. Concretament, pels naixements a Espanya, vam concloure que, en general, els millors models per estimar les probabilitats d'èxit eren l'Additiu o la primera proposta de model Binomial retardat, però cal recordar que les dades en aquell exemple estaven agregades per tècniques de RHA i només es diferenciava per casos d'embrions frescos o criopreservats. Per tant, varem concloure que per estimar les probabilitats de naixement pel total de tècniques de reproducció humana assistida tant si els embrions es transferien en fresc com crio-

preservats els models Additiu o la primera proposta de Binomial retardat eren els que funcionaven millor i, fixant-nos en els resultats que tenim ara per Catalunya, es pot veure que pel total de tècniques en les que es van transferir embrions criopreservats, pel model Additiu, aquest continua estimant convenientment aquestes probabilitats (p -valor=0.1152) i el mateix succeeix amb la primera proposta de model Binomial retardat (p -valor=0.3546), però això no s'observa pel total de tècniques en les que es van transferir els embrions en fresc.

Com que les dades per Catalunya es troben molt més desagregades que per l'exemple principal, es veu que en general el model que millor ajusta en la majoria de casos és la segona proposta de Binomial retardat proporcionant les probabilitats de naixement de nadons vius que es presenten tot seguit,

		\hat{p}_{03}	\hat{p}_{13}	\hat{p}_{23}	\hat{p}_{33}
FIV	Fresc	0.71066	0.17467	0.10892	0.00574
	Total	0.66828	0.18507	0.13774	0.00890
ICSI	Fresc	0.63044	0.21504	0.14410	0.01041
FIV-ICSI	Fresc	0.55860	0.22053	0.20114	0.01973
	Ovodonat	0.51345	0.15407	0.29330	0.03917
Total	Criopreservat	0.74173	0.18723	0.06822	0.00283

Taula 5.10: Probabilitats de naixement pel segon model Binomial retardat per Catalunya.

És important ressaltar que pels naixements a Catalunya no ha sigut possible trobar un model que, en general, estimés convenientment les probabilitats d'èxit en tots els casos com bé vam trobar per les implantacions, ja que, la segona proposta de model Binomial estimava adequadament les probabilitats d'implantació en la majoria de casos. Tot i això, el que s'ha proposat és el que proporciona unes estimacions de les probabilitats d'èxit més adequades per un conjunt de casos i, destaquem una altra vegada, que el model Binomial segueix sense proposar-se com a proposta, ja que, si es consulta l'apèndix B.2.2 es pot veure que no estima convenientment cap cas possible.

Finalment, com s'ha comentat abans, podríem considerar que mirant els totals per tècniques de reproducció humana assistida, concretament, els totals als que se'ls hi van transferir embrions en fresc i criopreservats, aquests serien el casos que més s'assemblen a les dades que teníem per Espanya. Doncs bé, per Espanya vam determinar que per modelar les probabilitats de naixement en aquests casos els models Additiu o la primera proposta del Binomial retardat eren adequats i, ara, amb els resultats per Catalunya veiem que, pel que respecte els totals transferint embrions criopreservats, aquests dos models continuen funcionant mentre que això no passa pels totals transferint embrions en fresc fet que es contradiu amb el que vam concloure per Espanya. Així doncs, a continuació es presenten les probabilitats de naixement estimades

sota els models Additiu i la primera proposta de Binomial retardat en el total per tècniques RHA transferint els embrions criopreservats,

		\hat{p}_{03}	\hat{p}_{13}	\hat{p}_{23}	\hat{p}_{33}
Total	Criopreservats	0.73878	0.19607	0.059372	0.00578

Taula 5.11: Probabilitats de naixement pel model Additiu per Catalunya.

		\hat{p}_{03}	\hat{p}_{13}	\hat{p}_{23}	\hat{p}_{33}
Total	Criopreservats	0.74047	0.19100	0.06444	0.00409

Taula 5.12: Probabilitats de naixement pel primer model Binomial retardat per Catalunya.

Comparant aquestes estimacions amb les que proporcionaven els models Additiu i la primera proposta del Binomial retardat per les dades per Espanya en el cas d'embrions criopreservats veurem que són molts semblants a les estimacions que es poden veure en aquestes dues taules.

És a dir, sembla que per les dades per Catalunya, el model que millor funcioni sigui la segona proposta del Binomial retardat perquè les dades es troben més desagregades i és l'únic capaç d'estimar convenientment les probabilitats d'èxit en la majoria de casos, però si ens fixem en els totals per tècniques de RHA i, per tant, en les dades agregades el model Additiu i, concretament pels naixements, també la primera proposta del Binomial retardat funcionen adequadament i això s'ha vist tant en les dades per Espanya com per Catalunya.

A l'apèndix B.2.2 es poden consultar els p-valors que van resultar d'aplicar la prova *Khi-quadrat de Pearson* per cada possible cas.

5.2.2 Per altres països d'Europa

Per les dades europees, cal recordar, que únicament treballàvem amb els naixements perquè no disposàvem d'informació pels èxits en les implantacions i només dels èxits en els naixements segons el nombre de transferències i, a més a més, que en aquest cas treballàvem fins a $n = 4$.

Per tant, un cop tenim estimats els paràmetres d'interès sota cada model proposat C.1.1 es calculen les freqüències esperades per cada model per estudiar quins casos cal ignorar des d'un principi per ser inviable l'ús de la prova *Khi-quadrat de Pearson*, quins altres cal estudiar mitjançant simulació i el criteri d'*Olivares i García-Forero* i quins altres ja compleixen les dues condicions necessàries per utilitzar la prova. Així doncs, en un inici s'ignoren 5 dels 10 països amb els que es treballa perquè van tenir 0 naixements de quatre nadons i no ens interessa tenir una freqüència observada igual a 0. És a dir, s'ignora Finlàndia, Hongria, Portugal, Rússia i Suïssa. Un cop ignorats aquests països, s'analitza per cadascun dels models proposats en quins casos caldrà ignorar uns altres països o estudiar-los.

El model Binomial, el Multiplicatiu i la segona proposta de model Binomial retardat (excepte per França que si que es podrà estudiar aquest model) no funcionen en aquest exemple perquè s'haurien d'ignorar tots els països donat que s'espera que el nombre de naixements quàdruples en tots ells sigui inferior a la unitat. Pels altres dos models, no cal ignorar cap altre país, però s'han d'estudiar tots mitjançant simulació i el criteri [9] perquè totes les freqüències esperades de naixements quàdruples són inferiors a 5, però superiors a 1.

S'estudien, per tant, pel model Additiu i la primera proposta de model Binomial retardat els casos per la República Txeca, França, Grècia, Itàlia i Espanya mitjançant simulació (també es fa aquest estudi per la segona proposta del model Binomial per França perquè és per l'únic país que funciona aquest model) amb uns resultats semblants als que es van obtenir pels altres exemples. És a dir, continuem sent conservadors en la nostra decisió de la prova de bondat d'ajust, però aquesta vegada encara ho estem sent més que en els altres dos exemples, ja que, simulem 1000 mostres pel model Additiu i unes altres 1000 per les propostes de model Binomial retardat i, en aquest cas, aproximadament entre unes 500 i 600 vegades ens quedem amb la idea de que les dades que observem provenen del model en qüestió mentre que la resta de vegades la rebutgem. Per tant, estem en la mateixa situació que en els altres exemples, però ara encara som més conservadors. A més a més, amb el criteri definit per *Olivares i García-Forero* es pot veure a l'apèndix C.1.2 com s'assemblen els p-valors per als mateixos països per les dues proves de bondat de l'ajust, per tant, entre l'estudi de simulació i aquest criteri podem afirmar que els p-valor que s'obtenen de la prova *Khi-quadrat de Pearson* són vàlids i interpretables.

Un cop sabem que els p-valors de la prova són vàlids es presenten els resultats més rellevants que s'han obtingut per aquest exemple. Finalment, només hem trobat un model adequat per 2 dels 5 països que finalment estudiàvem: Espanya i França. Per Espanya es torna a proposar el model Additiu (p-valor=0.9780) i per França (p-valor=0.5623) es proposa el primer model Binomial retardat. A continuació es presenten els paràmetres d'interès estimats per cada país sota el model proposat i, finalment, les probabilitats d'èxit estimades per cada país a partir del model considerat en cada cas.

	\hat{p}_1	\hat{p}_2	\hat{p}_3	\hat{p}_4	$\hat{\alpha}$
Espanya	0.09590	0.02579	0.00566	0.00100	0.19138

Taula 5.13: Paràmetres d'interès estimats sota el model Additiu per Espanya.

	\hat{p}_1	\hat{p}_2	\hat{p}_3	\hat{p}_4
França	0.10576	0.02822	0.00474	0.00080

Taula 5.14: Paràmetres d'interès estimats sota el model Binomial retardat 1 per França.

A partir dels paràmetres d'interès estimats per Espanya i França sota els corresponents models s'estimen les probabilitats de naixements havent transferit quatre embrions a l'úter de la mare per aquests dos països sota els models considerats, ja que, aquestes probabilitats estimades són unes bones estimacions dels paràmetres reals que es volen explicar.

	\hat{p}_{04}	\hat{p}_{14}	\hat{p}_{24}	\hat{p}_{34}	\hat{p}_{44}
Espanya	0.74952	0.13798	0.09287	0.01862	0.00100

Taula 5.15: Probabilitats d'èxit estimades sota el model Additiu per Espanya.

	\hat{p}_{04}	\hat{p}_{14}	\hat{p}_{24}	\hat{p}_{34}	\hat{p}_{44}
França	0.72811	0.13811	0.11721	0.01578	0.00080

Taula 5.16: Probabilitats d'èxit estimades sota el model Binomial 1 per França.

Com era d'esperar, el model Binomial no ha sigut el proposat perquè s'han trobat d'altres que són més adequats per estimar les probabilitats de naixement per Espanya i França. Es pot consultar l'apèndix per més informació sobre la simulació, el criteri d'*Olivares i García-Forero* i les freqüències esperades estimades sota cada model proposat.

5.3 Idees principals de les conclusions

L'alternativa al model Binomial que nosaltres proposem després del desenvolupament d'aquest estudi és el model Additiu, ja que, sembla que és el més adequat entre els cinc models proposats tant per estimar les probabilitats d'implantació d'embrions a l'úter de la mare com les probabilitats de naixement de nadons vius.

Concretament, per l'estudi que s'ha desenvolupat, s'ha arribat a la conclusió de que, quan es treballa amb els totals per tècniques de reproducció humana assistida, és a dir, es treballa amb els totals de casos que s'han sotmès a alguna de les tècniques explicades, el model Additiu és l'adequat per estimar les probabilitats d'implantació d'embrions a l'úter de la mare, sobretot, si els embrions que s'han transferit eren embrions criopreservats i per estimar les probabilitats de naixements de nadons vius, sobretot, si els embrions es trobaven en fresc quan s'anaven a transferir a l'úter. A aquesta conclusió vam arribar amb els resultats que es van obtenir per l'exemple principal, però vam poder garantir que aquesta era una conclusió amb pes quan en el moment de presentar els resultats per Europa, ja que, un altre cop treballàvem amb dades agregades i encara que en aquell cas la n fos més gran que a l'exemple principal, el model Additiu continuava sent un model adequat per estimar les probabilitats de naixement de nadons vius. Això ens va donar la confiança per creure que, certament, quan les dades estaven agregades per tècniques de RHA, per Espanya, el model Additiu semblava ser el model que proporcionava unes estimacions acurades de les probabilitats que a nosaltres ens interessaven i que aquestes estimacions s'allunyaven considerablement de les que proporcionava el model Binomial.

D'una altra banda, en l'estudi fet per les dades de Catalunya, vam concloure que quan les dades es trobaven tan desagregades com les presentades al primer exemple secundari, el model Additiu deixava de funcionar (tot i que continuava fent-ho pels totals, fet que ens donava encara més confiança per creure que el model Additiu era un bon model per estimar les probabilitats d'èxit quan les dades estaven agregades). En aquest cas el model que es proposa és la segona proposta de model Binomial retardat perquè en la majoria dels casos que es van estudiar estimava de manera acurada les probabilitats d'èxit, tot i que, es va veure que funcionava millor per les implantacions a Catalunya que pels naixements, ja que, per això últim, certament, no vam trobar un model entre els cinc que proporcionés unes bones estimacions de la majoria de casos que s'estudiaven.

Finalment, cal ressaltar que la primera proposta de model Binomial en alguns exemples també va ser una proposta adequada per l'estimació de les probabilitats que ens interessaven. En el naixements per Espanya, aquest model també era adequat i es va poder corroborar amb els resultats que es van presentar per Catalunya en els que,

fixant-se en els totals, es veia que tant el model Additiu com aquest segon funcionaven quan els embrions que es transferien es trobaven criopreservats. Malgrat tot, quan es van presentar els resultats per Europa, aquest segon model no va resultar ser un bon model per Espanya, però sí que ho va ser per França. Amb això últim, doncs, era més apropiat presentar el model Additiu com el model que nosaltres proposem com a alternativa per estimar les probabilitats d'èxit en les tècniques de reproducció humana assistida a Espanya perquè, a partir de tres exemples diferents, es va arribar a la mateixa conclusió: amb els totals per tècniques de reproducció assistida el model Additiu estima acuradament les probabilitats d'implantació d'embrions a l'úter de la mare i de naixements de nadons viu per a Espanya i Catalunya.

Bibliografía

- [1] BRUGO-OLMEDO, S (2003), *Definición y causas de la infertilidad.*, Rev Colomb Obstet Ginecol v.54 n.4 Bogotá.
- [2] JAUSORO, A. (2000), *Reproducción Humana Asistida: Descripción de las opciones terapéuticas disponibles.*, Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2000. Informe n°: Osteba E-00-05
- [3] Capítulo 19, *Técnicas de reproducción asistida.* Universidad de Navarra.
- [4] DE LOS RÍOS OSORIO, S, *Aspectos técnicos de la reproducción asistida*, Universidad de Antioquia, Colombia.
- [5] SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD, *Fecundación in vitro o microinyección espermática (FIV/ICSI) con transferencia embrionaria y congelación de embriones.* Documento informativo.
- [6] DEPARTAMENT DE SALUT, GENERALITAT DE CATALUNYA(2009), *Estadística de la Reproducció Humana Assisitda a Catalunya.*
- [7] SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD (2010), *Resgistro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida.*
- [8] NYGREN, K.G. AND NYBOE ANDERSEN, A. (2001), *Assisted reproductive technology in Europe, 1998. Results generated from European registers by ESHRE.* European Society of Human Reproduction and Embryology. Vol.16, No.11, pp.2459-2471, 2001.
- [9] OLIVARES, M AND GARCÍA-FORERO, C (2010), *Goodness-of-Fit Testing*, International Encyclopedia of Education, vol. 7, pp. 190-196.Univeristat de Barcelona, Barcelona.
- [10] BARRERA, J (2013), *Anàlisi de dades Transversals. Grau d'Estadística Aplicada (UAB).* Apunts de classe, tema 5: Mesures d'associació entre exposició i malaltia.
- [11] ALTHAM, M.E.P. (1978), *Two Generalizations of the Binomial Distribution.*, J. R. Statist. Soc., 27, 2, 162–167.
- [12] DARROCH, J.N. (1974), *Multiplicative and additive interaction in contingency tables.*, Biometrika, 61, 207–214.

APÈNDIX A

Resultats per Espanya

A.1 Les implantacions

A.1.1 Estimació dels paràmetres d'interès

Presentem les estimacions dels paràmetres α , θ i p sota el model Additiu i Multiplacatiu respectivament i les dels paràmetres p_1 , p_2 i p_3 tant per la llei de probabilitats real del model (en verd) com per cada proposta presentada.

	Propi Fresc	Propi Crio.	Donat Fresc	Donat Crio.	Total
$\hat{\alpha}$	0.15098	0.13543	0.20248	0.17605	0.16247
$\hat{\theta}$	0.63917	0.65960	0.62241	0.60503	0.62744
\hat{p}	0.06976	0.06195	0.17497	0.07964	0.07812

Taula A.1: Implantacions Espanya: Estimació d' α , θ i p pel model Additiu i Multiplicatiu.

		Propi Fresc	Propi Crio.	Donat Fresc	Donat Crio.	Total
Binomial	\hat{p}_1	0.17545	0.16765	0.27934	0.18338	0.18440
	\hat{p}_2	0.05263	0.04700	0.11879	0.05999	0.05844
	\hat{p}_3	0.03078	0.02811	0.07803	0.03362	0.03400
Binomial		0.02023	0.01645	0.05832	0.02249	0.02330
Additiu		0.00540	0.00471	0.02180	0.00617	0.00627
Multiplicatiu		0.01690	0.01422	0.05595	0.02067	0.01979
Proposta 1		0.00038	0.00026	0.00729	0.00059	0.00055
Proposta 2		0.01207	0.01019	0.04094	0.01469	0.01413
		0.00923	0.00788	0.03318	0.01100	0.01078

Taula A.2: Implantacions Espanya: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 i \hat{p}_3 .

A.1.2 La prova de bondat d'ajust

Les freqüències observades i esperades.

En vermell estan els casos ignorats i en verd els estudiats amb simulació i el criteri[9].

	n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
Propis Fresc	1994	885	317	66
Propis Criopreservats	529	230	78	14
Donats Fresc	213	139	84	27
Donats Criopreservats	297	126	55	11
Total	3033	1380	534	118

Taula A.3: Implantacions Espanya: Freqüències observades.

	n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
Propis Fresc	1828.6369	1167.3452	248.3990	17.6189
Propis Criopreservats	490.7428	296.5241	59.7234	4.0097
Donats Fresc	173.2912	201.5094	78.1076	10.0918
Donats Criopreservats	266.3109	179.3931	40.2811	3.0149
Total	2747.9365	1863.8872	421.4163	31.7601

Taula A.4: Implantacions Espanya: Freqüències esperades sota el model Binomial.

	n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
Propis Fresc	2004.8786	852.3641	349.6359	55.1214
Propis Criopreservats	530.9018	224.2945	83.7055	12.0982
Donats Fresc	214.0929	135.7212	87.2788	25.9071
Donats Criopreservats	297.8935	123.3195	57.6805	10.1065
Total	3050.7705	1326.6884	587.3116	100.2295

Taula A.5: Implantacions Espanya: Freqüències esperades sota el model Additiu.

	n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
Propis Fresc	2058.7483	690.7552	511.2448	1.2517
Propis Criopreservats	542.7756	188.6733	119.3267	0.2244
Donats Fresc	236.6241	68.1277	154.8723	3.3759
Donats Criopreservats	307.7130	93.8610	87.1390	0.2870
Total	3148.2212	1034.3364	879.6636	2.7788

Taula A.6: Implantacions Espanya: Freqüències esperades sota el model Multiplicatiu.

	n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
Propis Fresc	2020.6190	805.1431	396.8569	39.3810
Propis Criopreservats	534.3279	214.0164	93.9836	8.6721
Donats Fresc	221.0437	114.8689	108.1311	18.9563
Donats Criopreservats	300.8156	114.5531	66.4469	7.1844
Total	3079.4437	1240.6689	673.3311	71.5563

Taula A.7: Implantacions Espanya: Freqüències esperades sota el Binomial retardat 1.

	n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
Propis Fresc	2029.8803	777.3592	424.6408	30.1197
Propis Criopreservats	536.2942	208.1175	99.8825	6.7058
Donats Fresc	224.6364	104.0907	118.9093	15.3636
Donats Criopreservats	302.6212	109.1363	71.8637	5.3788
Total	3096.4168	1189.7497	724.2504	54.5832

Taula A.8: Implantacions Espanya: Freqüències esperades sota el Binomial retardat 2.

Limitacions: L'estudi de simulació i el criteri d'Olivares i García-Forero

Exemples de l'estudi de simulació

Aquí els guions indiquen que en aquells casos la prova no era viable i els espais en blanc que aquells casos complien les dues condicions i no es va fer l'estudi de simulació.

	Freqüència no rebutj H_0
Propis Fresc	
Propis Criopreservats	879
Donats Fresc	
Donats Criopreservats	887
Total	

Taula A.9: Implantacions Espanya: Exemple estudi simulació pel model Binomial

	Freqüència no rebut H_0
Propis Fresc	755
Propis Criopreservats	–
Donats Fresc	716
Donats Criopreservats	–
Total	744

Taula A.10: Implantacions Espanya: Exemple estudi simulació pel model Multiplicatiu

Criteri d'Olivares i García-Forero

Els guions indiquen que en aquests casos no es va fer la prova perquè no era viable (corresponen amb els casos que estan subratllats en vermell a les anteriors taules.)

	Propis Fresc	Propis Crio.	Donats Fresc	Donats Crio.	Total
Binomial	0.00000 0.00000	0.00000 0.00000	0.00000 0.00000	0.00000 0.00000	0.00000 0.00000
Additiu	0.01077 0.01105	0.35945 0.36134	0.61422 0.61400	0.60704 0.60749	0.00137 0.00141
Multiplicatiu	0.00000 0.00000	– –	0.00000 0.00000	– –	0.00000 0.00000
Retardat 1	0.00000 0.00000	0.00713 0.00881	0.00016 0.00019	0.02270 0.02545	0.00000 0.00000
Retardat 2	0.00000 0.00000	0.00010 0.00023	0.00000 0.00000	0.00039 0.00073	0.00000 0.00000

Taula A.11: Implantacions Espanya: p-valors prova *Khi-quadrat de Pearson* i prova *raó de versemblances* en verd.**Els p-valors de la prova**

En groc es senyalen els p-valor que són favorables amb el nostre objectiu i hipòtesis.

	Propis Fresc	Propis Crio.	Donats Fresc	Donats Crio.	Total
Binomial	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
Additiu	0.01077	0.35945	0.61422	0.60704	0.00137
Multiplicatiu	0.00000	–	0.00000	–	0.00000
Retardat 1	0.00000	0.00713	0.00016	0.02270	0.00000
Retardat 2	0.00000	0.00010	0.00000	0.00039	0.00000

Taula A.12: Implantacions Espanya: P-valors prova *Khi-quadrat de Pearson*.

A.2 Els naixements

A.2.1 Estimació dels paràmetres d'interès

Es presenten les estimacions dels paràmetres d'interès per cada model proposat. En primer lloc, les estimacions dels paràmetres α , θ i p sota el model Additiu i Multiplicatiu respectivament i, en segon lloc, els paràmetres p_1 , p_2 i p_3 tant per la llei de probabilitats real del model (en verd) com per cada proposta presentada.

	Propi Fresc	Propi Crio.	Donat Fresc	Donat Crio.	Total
$\hat{\alpha}$	0.19180	0.17075	0.26835	0.12987	0.19291
$\hat{\theta}$	0.45040	0.51623	0.42608	0.58345	0.46609
\hat{p}	0.02383	0.02994	0.05503	0.02498	0.02770

Taula A.13: Naixements Espanya: Estimació d' α , θ i p pel model Additiu i Multiplicatiu.

		Propi Fresc	Propi Crio.	Donat Fresc	Donat Crio.	Total
Binomial	\hat{p}_1	0.08134	0.10027	0.12743	0.09816	0.09036
	\hat{p}_2	0.02095	0.02546	0.04607	0.02113	0.02402
	\hat{p}_3	0.00662	0.01005	0.01624	0.00964	0.00816
Binomial		0.00429	0.00235	0.01296	0.00000	0.00434
Additiu		0.00054	0.00101	0.00207	0.00095	0.00074
Multiplicatiu		0.00404	0.00564	0.01348	0.00433	0.00504
Proposta 1		0.00001	0.00003	0.00019	0.02113	0.00002
Proposta 2		0.00303	0.00406	0.00989	0.00307	0.00372
		0.00170	0.00255	0.00587	0.00207	0.00217

Taula A.14: Naixements Espanya: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 i \hat{p}_3 .

A.2.2 La prova de bondat d'ajust

Les freqüències observades i esperades.

En vermell s'indiquen els casos ignorats, en verd els estudiats amb simulació i el criteri [9] i els guions indiquen que en aquells casos les freqüències esperades (o probabilitats) no es podien calcular perquè eren més petites que 0 o perquè hi havia alguna freqüència observada igual a 0.

	n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
Propis Fresc	2657	428	163	14
Propis Criopreservats	658	132	59	2
Donats Fresc	344	67	46	6
Donats Criopreservats	–	–	–	–
Total	4035	709	299	22

Taula A.15: Naixements Espanya: Freqüències observades.

	n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
Propis Fresc	2528.9917	671.7722	59.4806	1.7555
Propis Criopreservats	619.8122	207.2337	23.0961	0.8580
Donats Fresc	307.5970	134.7640	19.6809	0.9581
Donats Criopreservats	–	–	–	–
Total	3812.3257	1136.0852	112.8523	3.7367

Taula A.16: Naixements Espanya: Freqüències esperades sota el model Binomial.

	n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
Propis Fresc	2657.8362	425.4914	165.5086	13.1638
Propis Criopreservats	655.1982	140.4054	50.5947	4.8018
Donats Fresc	343.7606	67.7181	45.2819	6.2394
Donats Criopreservats	–	–	–	–
Total	4031.4925	719.5225	288.4775	25.5075

Taula A.17: Naixements Espanya: Freqüències esperades sota el model Additiu.

	n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
Propis Fresc	2670.9533	386.1402	204.8598	0.0467
Propis Criopreservats	659.9756	126.0732	64.9268	0.0244
Donats Fresc	349.9115	49.2654	63.7346	0.0884
Donats Criopreservats	–	–	–	–
Total	4056.8851	643.3446	364.6554	0.1149

Taula A.18: Naixements Espanya: Freqüències esperades sota el model Multiplicatiu.

	n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
Propis Fresc	2661.1098	415.6707	175.3293	9.8902
Propis Criopreservats	656.5428	136.3716	54.6284	3.4572
Donats Fresc	345.4207	62.7379	50.2622	4.5793
Donats Criopreservats	–	–	–	–
Total	4038.1432	699.5704	308.4296	18.8568

Taula A.19: Naixements Espanya: Freqüències esperades sota el Binomial retardat 1.

	n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
Propis Fresc	2665.4417	402.6748	188.3252	5.5583
Propis Criopreservats	657.8274	132.5178	58.4822	2.1726
Donats Fresc	347.2815	57.1555	55.8445	2.7185
Donats Criopreservats	–	–	–	–
Total	4046.0064	675.9809	332.0191	10.9936

Taula A.20: Naixements Espanya: Freqüències esperades sota el Binomial retardat 2.

Limitacions: L'estudi de simulació i el criteri d'Olivares i García-Forero

Exemples de l'estudi de simulació

En aquest cas, els guions indiquen que en aquells casos la prova no era viable realitzar-la i els espais en blanc que en aquells casos no calia realitzar l'estudi de simulació perquè es complien les dues condicions necessàries per a aplicar-la.

	Freqüència no rebuig H_0
Propis Fresc	883
Propis Criopreservats	–
Donats Fresc	–
Donats Criopreservats	–
Total	904

Taula A.21: Naixements Espanya: Exemple estudi simulació pel model Binomial.

	Freqüència no rebuig H_0
Propis Fresc	
Propis Criopreservats	702
Donats Fresc	
Donats Criopreservats	–
Total	

Taula A.22: Naixements Espanya: Exemple estudi simulació pel model Additiu.

	Freqüència no rebuig H_0
Propis Fresc	–
Propis Criopreservats	–
Donats Fresc	–
Donats Criopreservats	–
Total	–

Taula A.23: Naixements Espanya: Exemple estudi simulació pel model Multiplicatiu.

	Freqüència no rebuig H_0
Propis Fresc	
Propis Criopreservats	717
Donats Fresc	726
Donats Criopreservats	–
Total	

Taula A.24: Naixements Espanya: Exemple estudi simulació pel Binomial retardat 1.

	Freqüència no rebuig H_0
Propis Fresc	
Propis Criopreservats	747
Donats Fresc	727
Donats Criopreservats	–
Total	

Taula A.25: Naixements Espanya: Exemple estudi simulació pel Binomial retardat 2.

Críticri d'Olivares i García-Forero

Els guions indiquen que en aquests casos no es va fer la prova perquè no era viable (corresponen amb els casos que tenen guions en els casos anteriors o que estan marcats en vermell en les taules de freqüències esperades).

	Propis Fresc	Propis Crio.	Donats Fresc	Donats Crio.	Total
Binomial	0.00000 0.00000	– –	– –	– –	0.00000 0.00000
Additiu	0.74451 0.74559	0.05967 0.04685	0.86627 0.86607	– –	0.31179 0.30712
Multiplicatiu	– –	– –	– –	– –	– –
Retardat 1	0.08604 0.09620	0.29264 0.27115	0.29479 0.30268	– –	0.33182 0.33818
Retardat 2	0.00002 0.00016	0.88651 0.88550	0.00643 0.01127	– –	0.00006 0.00023

Taula A.26: Naixements Espanya: p-valors prova *Khi-quadrat de Pearson* i prova *raó de versemblances* en verd.

Els p-valors de la prova

En groc es senyalen els p-valor que són favorables amb el nostre objectiu i la nostra hipòtesi.

	Propis Fresc	Propis Crio.	Donats Fresc	Donats Crio.	Total
Binomial	0.00000	–	–	–	0.00000
Additiu	0.74451	0.05967	0.86627	–	0.31179
Multiplicatiu	–	–	–	–	–
Retardat 1	0.08604	0.29264	0.29479	–	0.33182
Retardat 2	0.00002	0.88651	0.00643	–	0.00006

Taula A.27: Naixements Espanya: P-valors prova *Khi-quadrat de Pearson*.

APÈNDIX B

Resultats per Catalunya

B.1 Les implantacions

B.1.1 Estimació dels paràmetres d'interès

A continuació es presenten les estimacions dels paràmetres d'interès per cada model proposat. Els paràmetres α , θ i p pels models Additiu i Multiplicatiu respectivament:

		Fresc	Criopres.	Ovodon.	Donació	DGP	Total
FIV	$\hat{\alpha}$	0.0860	0.1418	0.1806	0.1574	0.1758	0.1422
	$\hat{\theta}$	0.77238	0.62958	0.64354	0.72446	0.68944	0.68180
	\hat{p}	0.06680	0.05109	0.14450	0.37838	0.29630	0.09743
ICSI	$\hat{\alpha}$	0.1180	0.0830	0.1737	0.0396	0.2671	0.1431
	$\hat{\theta}$	0.73020	0.75270	0.65953	0.87572	0.53993	0.69468
	\hat{p}	0.10112	0.04435	0.15604	0.04730	0.19585	0.12045
FIVICSI	$\hat{\alpha}$	0.1013	0.0423	0.1609	0.0013	0.4276	0.1175
	$\hat{\theta}$	0.78347	0.87120	0.70831	0.99704	0.38590	0.75602
	\hat{p}	0.14943	0.05147	0.26972	0.17593	0.30088	0.15781
Total	$\hat{\alpha}$	0.1135	0.0819	0.1750	0.1020	0.3022	0.1402
	$\hat{\theta}$	0.74131	0.75954	0.66024	0.75769	0.50272	0.70094
	\hat{p}	0.10473	0.04699	0.16307	0.09360	0.21690	0.12255

Taula B.1: Implantacions Catalunya: Estimació d' α , θ i p pel model Additiu i Multiplicatiu.

Els paràmetres p_1 , p_2 i p_3 per la llei de probabilitats real del problema (en verd) i per cada model proposat:

			Fresc	Criopr.	Ovod.	Donac.	DGP	Total
FIV	Binom.	\hat{p}_1	0.18737	0.14853	0.25526	0.42857	0.37500	0.21335
		\hat{p}_2	0.04821	0.04000	0.09948	0.22222	0.18182	0.06938
		\hat{p}_3	0.03511	0.02206	0.06516	0.18367	0.14062	0.04552
	Binom. Additiu Mult.	\hat{p}_1	0.00493	0.00000	0.01754	0.00000	0.00000	0.00754
		\hat{p}_2	0.00658	0.00328	0.01663	0.07872	0.05273	0.00971
		\hat{p}_3	0.01394	0.01127	0.04292	0.12828	0.09909	0.02499
	Retard.1		0.00032	0.00015	0.00385	0.08150	0.03872	0.00108
	Retard.2		0.01058	0.00800	0.03138	0.10476	0.07753	0.01827
		0.00903	0.00594	0.02539	0.09524	0.06818	0.01480	
ICSI	Binom.	\hat{p}_1	0.22305	0.15215	0.26738	0.17000	0.28709	0.23864
		\hat{p}_2	0.07020	0.03385	0.10552	0.03448	0.13709	0.08294
		\hat{p}_3	0.04975	0.02315	0.07149	0.02890	0.08242	0.05695
	Binom. Additiu Mult.	\hat{p}_1	0.01472	0.01020	0.02358	0.00000	0.05714	0.01677
		\hat{p}_2	0.01110	0.00352	0.01912	0.00491	0.02366	0.01359
		\hat{p}_3	0.02478	0.00841	0.04641	0.00776	0.07075	0.03220
	Retard.1		0.00118	0.00009	0.00489	0.00011	0.01129	0.00209
	Retard.2		0.01860	0.00623	0.03428	0.00640	0.05076	0.02389
		0.01566	0.00515	0.02822	0.00586	0.03936	0.01979	
FIVICSI	Binom.	\hat{p}_1	0.27508	0.17615	0.35862	0.31579	0.35294	0.27941
		\hat{p}_2	0.09587	0.03716	0.16561	0.10000	0.22222	0.10173
		\hat{p}_3	0.07567	0.03103	0.12860	0.09972	0.12457	0.07807
	Binom. Additiu Mult.	\hat{p}_1	0.01351	0.01770	0.08333	0.00000	0.00000	0.02111
		\hat{p}_2	0.02081	0.00547	0.04612	0.03149	0.04396	0.02181
		\hat{p}_3	0.03748	0.00871	0.08594	0.03176	0.14736	0.04164
	Retard.1		0.00391	0.00014	0.02781	0.00546	0.05884	0.00474
	Retard.2		0.02968	0.00716	0.06739	0.03162	0.10476	0.03245
		0.02637	0.00655	0.05939	0.03158	0.07843	0.02842	
Total	Binom.	\hat{p}_1	0.22814	0.15719	0.27354	0.21805	0.29984	0.24142
		\hat{p}_2	0.07203	0.03556	0.10960	0.06494	0.15335	0.08395
		\hat{p}_3	0.05205	0.02471	0.07483	0.04754	0.08991	0.05828
	Binom. Additiu Mult.	\hat{p}_1	0.01323	0.01033	0.02613	0.00000	0.04545	0.01600
		\hat{p}_2	0.01187	0.00388	0.02047	0.01037	0.02696	0.01407
		\hat{p}_3	0.02555	0.00900	0.04901	0.02174	0.08403	0.03267
	Retard.1		0.00132	0.00011	0.00564	0.00092	0.01648	0.00220
	Retard.2		0.01933	0.00670	0.03629	0.01655	0.06005	0.02433
		0.01643	0.00559	0.02998	0.01416	0.04598	0.02027	

Taula B.2: Implantacions Catalunya: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 i \hat{p}_3 .

B.1.2 La prova de bondat d'ajust

Les freqüències observades i esperades.

En vermell s'indiquen els casos ignorats perquè, o bé, la grandària mostral no arriba a les 30 observacions o bé alguna freqüències esperada és inferior a 1; en verd els estudiats mitjançant simulació i el criteri d'*Olivares i García-Forero* i, els guions indiquen que les freqüències no es van poder calcular (o les probabilitats) perquè alguna d'elles era < 0 i, per tant, no tenia sentit l'ús de la prova. També s'indiquen amb guions aquells casos que, des d'un inici, presentaven alguna freqüència observada igual a 0.

		n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
FIV	Fresc	117.2478	58.3953	26.3569	1
	Criopreservat	–	–	–	–
	Ovodonació	58.72550	25.25170	28.02280	2
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	223.1015	98.0600	73.8385	3
ICSI	Fresc	572.5673	317.4946	180.9382	16
	Criopreservat	186.6655	83.4751	20.8594	3
	Ovodonació	208.1159	101.6560	104.2281	10
	Donació	–	–	–	–
	DGP	17.2507	7.3542	8.3952	2
	Total	953.8098	496.3648	366.8254	31
FIV-ICSI	Fresc	99.6492	64.5006	54.8502	3
	Criopreservat	63.8835	40.5185	6.5980	2
	Ovodonació	12.1549	11.9597	8.8854	3
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	168.9823	110.3480	91.6697	8
Total	Fresc	783.8597	441.4267	266.7136	20
	Criopreservat	302.3946	139.9761	36.6292	5
	Ovodonació	276.6960	138.5646	143.7395	15
	Donació	–	–	–	–
	DGP	22.6635	5.0937	14.2428	2
	Total	1342.9655	704.8979	535.1366	42

Taula B.3: Implantacions Catalunya: Freqüències observades

		n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
FIV	Fresc	108.9363	75.3537	17.3746	1.3354
	Criopreservat	–	–	–	–
	Ovodonació	47.0898	48.4190	16.5952	1.8960
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	193.7455	157.6369	42.7526	3.8650
ICSI	Fresc	509.8075	439.0767	126.05304 _j	12.0627
	Criopreservat	179.1879	96.4658	17.3108	1.0355
	Ovodonació	166.7230	182.5472	66.6245	8.1053
	Donació	–	–	–	–
	DGP	17.6815	15.3206	6.1697	0.8281
	Total	815.5931	766.9129	240.3794	25.1147
FIV-ICSI	Fresc	84.5725	96.2747	36.5320	4.6208
	Criopreservat	63.1866	40.5300	8.6658	0.6176
	Ovodonació	9.4986	15.9327	8.9084	1.6603
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	141.8099	164.9599	63.9630	8.2672
Total	Fresc	695.2858	616.5289	182.2310	17.9544
	Criopreservat	289.7610	162.1230	30.2363	1.8797
	Ovodonació	220.0590	248.5874	93.6048	11.7489
	Donació	–	–	–	–
	DGP	15.1022	19.4025	8.3092	1.1861
	Total	1145.8716	1094.0209	348.1722	36.9353

Taula B.4: Implantacions Catalunya: Freqüències esperades sota el model Binomial.

		n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
FIV	Fresc	115.4182	63.8841	20.8681	2.8296
	Criopreservat	–	–	–	–
	Ovodonació	55.8324	33.9309	19.3436	4.8931
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	216.1571	118.8932	53.0054	9.9444
ICSI	Fresc	561.6303	350.3055	148.1273	26.9370
	Criopreservat	187.1932	81.8919	22.4426	2.4723
	Ovodonació	198.4379	130.6900	75.1941	19.6780
	Donació	–	–	–	–
	DGP	16.7746	8.7825	6.9669	2.4761
	Total	925.2969	581.9036	281.2866	59.5129
FIV-ICSI	Fresc	94.3277	80.4649	38.8859	8.3215
	Criopreservat	64.8993	37.4710	9.6454	0.9842
	Ovodonació	12.0613	12.2407	8.6044	3.0937
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	161.1994	133.6966	68.3212	15.7828
Total	Fresc	765.2221	497.3394	210.8009	38.6376
	Criopreservat	303.0386	138.0443	38.5611	4.3561
	Ovodonació	263.5663	177.9536	104.3504	28.1297
	Donació	–	–	–	–
	DGP	20.9664	10.1851	9.1513	3.6972
	Total	1299.2165	836.1449	403.8896	85.7490

Taula B.5: Implantacions Catalunya: Freqüències esperades sota el model Additiu.

		n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
FIV	Fresc	118.1824	55.5916	29.1606	0.0654
	Criopreservat	–	–	–	–
	Ovodonació	60.2861	20.5700	32.7044	0.4394
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	225.6728	90.3460	81.5526	0.4287
ICSI	Fresc	587.2796	273.3576	225.0752	1.2877
	Criopreservat	189.6384	74.5565	29.7780	0.0271
	Ovodonació	216.0422	77.8772	128.0069	2.0737
	Donació	–	–	–	–
	DGP	18.8554	2.5398	13.2095	0.3952
	Total	980.9450	414.9592	448.2309	3.8648
FIV-ICSI	Fresc	101.7806	58.1064	61.2444	0.8686
	Criopreservat	65.8676	34.5664	12.5501	0.0160
	Ovodonació	14.1537	5.9634	14.8816	1.0012
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	175.1859	91.7372	110.2805	1.7964
Total	Fresc	801.8711	387.3925	320.7478	1.9886
	Criopreservat	307.3414	125.1359	51.4695	0.0532
	Ovodonació	288.4592	103.2748	179.0292	3.2368
	Donació	–	–	–	–
	DGP	23.9384	1.2690	18.0675	0.7251
	Total	1379.1860	596.2363	643.7982	5.7795

Taula B.6: Implantacions Catalunya: Freqüències esperades sota el model Multiplicatiu.

		n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
FIV	Fresc	116.0993	61.8408	22.9114	2.1485
	Criopreservat	–	–	–	–
	Ovodonació	57.1485	29.9827	23.2918	3.5770
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	218.8283	110.8796	61.0190	7.2732
ICSI	Fresc	568.3473	330.1545	168.2783	20.2200
	Criopreservat	187.8342	79.9691	24.3654	1.8313
	Ovodonació	203.5814	115.2595	90.6247	14.5345
	Donació	–	–	–	–
	DGP	17.4740	6.6842	9.0651	1.7767
	Total	940.6674	535.7922	327.3980	44.1425
FIV-ICSI	Fresc	96.0592	75.2706	44.0802	6.5900
	Criopreservat	65.0740	36.9471	10.1694	0.8095
	Ovodonació	12.7288	10.2381	10.6070	2.4261
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	164.6844	123.2415	78.7763	12.2978
Total	Fresc	774.6321	469.1095	239.0308	29.2276
	Criopreservat	304.1494	134.7117	41.8937	3.2452
	Ovodonació	270.8675	156.0498	126.2542	20.8284
	Donació	–	–	–	–
	DGP	22.0211	7.0208	12.3156	2.6424
	Total	1321.1112	770.4609	469.5737	63.8543

Taula B.7: Implantacions Catalunya: Freqüències esperades sota el Binomial retardat 1.

		n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
FIV	Fresc	116.4142	60.8959	23.8563	1.8335
	Criopreservat	–	–	–	–
	Ovodonació	57.8307	27.9362	25.3383	2.8948
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	220.2103	106.7334	65.1651	5.8911
ICSI	Fresc	571.5456	320.5596	177.8732	17.0217
	Criopreservat	188.1512	79.01814	25.3164	1.5143
	Ovodonació	206.1525	107.5464	98.3377	11.9635
	Donació	–	–	–	–
	DGP	17.8731	5.4869	10.2624	1.3776
	Total	948.2324	513.0971	350.0931	36.5775
FIV-ICSI	Fresc	96.7946	73.0643	46.2865	5.8546
	Criopreservat	65.1438	36.7376	10.3789	0.7397
	Ovodonació	13.0169	9.3737	11.4714	2.1380
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	166.2092	118.6671	83.3506	10.7730
Total	Fresc	779.0140	455.9640	252.1764	24.8457
	Criopreservat	304.6895	133.0916	43.5138	2.7051
	Ovodonació	274.4864	145.1932	137.1108	17.2095
	Donació	–	–	–	–
	DGP	22.6403	5.1633	14.1731	2.0232
	Total	1331.7619	738.5085	501.5260	53.2035

Taula B.8: Implantacions Catalunya: Freqüències esperades sota el Binomial retardat 2.

Limitacions: L'estudi de simulació i el criteri d'Olivares i García-Forero**Exemples de l'estudi de simulació**

Els guions indiquen que en aquests casos no es van fer les proves perquè no era viable i, per tant, no calia l'estudi de simulació i els espais en blanc que els casos complien les dues condicions necessàries per aplicar la prova *Khi-quadrat de Pearson*.

	FIV	ICSI	FIV-ICSI	Total
Fresc	871		863	
Criopreservats	–	870	–	866
Ovodonació	940		942	
Donats	–	–	–	–
DGP	–	–	–	904
Total	891			

Taula B.9: Implantacions Catalunya: Exemple estudi simulació pel model Binomial.

	FIV	ICSI	FIV-ICSI	Total
Fresc	711			
Criopreservats	–	681	–	723
Ovodonació	771		635	
Donats	–	–	–	–
DGP	–	772	–	668
Total				

Taula B.10: Implantacions Catalunya: Exemple estudi simulació pel model Additiu.

	FIV	ICSI	FIV-ICSI	Total
Fresc	–	782	–	762
Criopreservats	–	–	–	–
Ovodonació	–	730	775	778
Donats	–	–	–	–
DGP	–	–	–	–
Total	–	701	732	

Taula B.11: Implantacions Catalunya: Exemple estudi simulació pel model Multiplicatiu.

	FIV	ICSI	FIV-ICSI	Total
Fresc	691			
Criopreservats	–	702	–	722
Ovodonació	715		685	
Donats	–	–	–	–
DGP	–	728	–	739
Total				

Taula B.12: Implantacions Catalunya: Exemple estudi simulació pel Binomial retardat 1.

	FIV	ICSI	FIV-ICSI	Total
Fresc	766			
Criopreservats	–	776	–	690
Ovodonació	801		762	
Donats	–	–	–	–
DGP	–	812	–	778
Total				

Taula B.13: Implantacions Catalunya: Exemple estudi simulació pel Binomial retardat 2.

Crèteri d'Olivares i García-Forero

Els p-valors en verd s'obtenen de la prova de *raó de versemblances* i amb un guió s'indiquen aquells casos en els que no s'han aplicat les proves perquè era inviable.

	Fresc	Criopreservat	Ovodonació	Donació	DGP	Total
FIV	0.01016 0.01195	– –	0.00002 0.00001	– –	– –	0.00000 0.00000
ICSI	0.00000 0.00000	0.03846 0.07146	0.00000 0.00000	– –	– –	0.00000 0.00000
FIV-ICSI	0.00001 0.00001	– –	0.24480 0.26748	– –	– –	0.00000 0.00000
TOTAL	0.00000 0.00000	0.00639 0.01409	0.00000 0.00000	– –	0.00007 0.00001	0.00000 0.00000

Taula B.14: Implantacions Catalunya: p-valors de les proves sota el model Binomial.

	Fresc	Criopreservat	Ovodonació	Donació	DGP	Total
FIV	0.07699 0.06422	– –	0.00474 0.00417	– –	– –	0.00000 0.00000
ICSI	0.00011 0.00009	0.61259 0.61588	0.00000 0.00000	– –	0.42730 0.42659	0.00000 0
FIV-ICSI	0.00025 0.00018	– –	0.88982 0.88988	– –	– –	0.00000 0.00000
TOTAL	0.00000 0.00000	0.63875 0.64092	0.00000 0.00000	– –	0.01211 0.01013	0.00000 0.00000

Taula B.15: Implantacions Catalunya: p-valors de les proves sota el model Additiu.

	Fresc	Criopreservat	Ovodonació	Donació	DGP	Total
FIV	– –	– –	– –	– –	– –	– –
ICSI	0.00000 0.00000	– –	0.00000 0.00000	– –	– –	0.00000 0.00000
FIVICSI	– –	– –	0.00036 0.00128	– –	– –	0.00000 0.00002
TOTAL	0.00000 0.00000	– –	0.00000 0.00000	– –	– –	0.00000 0.00000

Taula B.16: Implantacions Catalunya: p-valors de les proves sota el model Multiplicatiu.

	Fresc	Criopreservat	Ovodonació	Donació	DGP	Total
FIV	0.24784 0.22560	– –	0.11780 0.10942	– –	– –	0.00927 0.00659
ICSI	0.12529 0.12120	0.23484 0.25176	0.02307 0.02120	– –	0.70085 0.70275	0.00061 0.00050
FIVICSI	0.01233 0.00991	– –	0.39270 0.39521	– –	– –	0.02430 0.02221
TOTAL	0.00505 0.00432	0.17656 0.19003	0.01324 0.01216	– –	0.31599 0.30286	0.00000 0.00000

Taula B.17: Implantacions Catalunya: p-valors de les proves sota el Binomial retardat 1.

	Fresc	Criopreservat	Ovodonació	Donació	DGP	Total
FIV	0.38657 0.36574	– –	0.36146 0.35211	– –	– –	0.06861 0.05771
ICSI	0.70310 0.70207	0.11346 0.13586	0.31337 0.30903	– –	0.25825 0.27243	0.13547 0.13198
FIVICSI	0.04380 0.03764	– –	0.19215 0.19828	– –	– –	0.14040 0.13520
TOTAL	0.13133 0.12656	0.06482 0.07964	0.33628 0.33301	– –	0.96837 0.96832	0.01252 0.01144

Taula B.18: Implantacions Catalunya: p-valors de les proves sota el Binomial retardat 2.

Els p-valors de la prova

En groc es remarquen els p-valors favorables amb el nostre objectiu i hipòtesis.

		Fresc	Criopr.	Ovodon.	Donació	DGP	Total
Binomial	FIV	0.0101	–	0.0000	–	–	0.0000
	ICSI	0.0000	0.0384	0.0000	–	–	0.0000
	FIVICSI	0.0000	–	0.2448	–	–	0.0000
	Total	0.0000	0.0064	0.0000	–	0.0001	0.0000
Additiu	FIV	0.0770	–	0.0047	–	–	0.0000
	ICSI	0.0001	0.6126	0.0000	–	0.4273	0.0000
	FIVICSI	0.0003	–	0.8898	–	–	0.0000
	Total	0.0000	0.6388	0.0000	–	0.0121	0.0000
Multipl.	FIV	–	–	–	–	–	–
	ICSI	0.0000	–	0.0000	–	–	0.0000
	FIVICSI	–	–	0.0004	–	–	0.0000
	Total	0.0000	–	0.0000	–	–	0.0000
Retardat 1	FIV	0.2478	–	0.1178	–	–	0.0093
	ICSI	0.1253	0.2348	0.0231	–	0.7009	0.0006
	FIVICSI	0.0123	–	0.3927	–	–	0.0243
	Total	0.0051	0.1766	0.0132	–	0.3160	0.0000
Retardat 2	FIV	0.3866	–	0.3615	–	–	0.0686
	ICSI	0.7031	0.1135	0.3134	–	0.2583	0.1355
	FIVICSI	0.0438	–	0.1922	–	–	0.1404
	Total	0.1313	0.0648	0.3363	–	0.9684	0.0125

Taula B.19: Implantacions Catalunya: P-valors prova *Khi-quadrat de Pearson*.

B.2 Els naixements

B.2.1 Estimació dels paràmetres d'interès

A continuació es presenten les estimacions dels paràmetres α , θ i p pels models Additiu i Multiplicatiu respectivament. Amb guions s'indiquen aquells paràmetres que donaven resultats que no complien les restriccions especificades pel model i, per tant, casos que es van rebutjar.

		Fresc	Criopres.	Ovodon.	Donació	DGP	Total
FIV	$\hat{\alpha}$	0.1984	0.1882	0.2268	–	0.1758	0.2090
	$\hat{\theta}$	0.52572	0.51115	0.54376	–	0.68944	0.53792
	\hat{p}	0.05186	0.03828	0.10037	–	0.29630	0.06985
ICSI	$\hat{\alpha}$	0.1824	0.1205	0.2386	0.2720	0.3835	0.2084
	$\hat{\theta}$	0.59096	0.61224	0.53579	0.38623	0.36551	0.55935
	\hat{p}	0.07685	0.02649	0.11171	0.03968	0.11974	0.08705
FIVICSI	$\hat{\alpha}$	0.1998	0.1325	0.2698	0.1586	0.3170	0.2138
	$\hat{\theta}$	0.60016	0.62007	0.53620	0.68120	0.49055	0.57870
	\hat{p}	0.12071	0.03758	0.19514	0.14844	0.23611	0.12082
Total	$\hat{\alpha}$	0.1895	0.1352	0.2414	0.1515	0.3824	0.2105
	$\hat{\theta}$	0.58360	0.59380	0.53550	0.60648	0.38053	0.55847
	\hat{p}	0.08092	0.03082	0.11670	0.04918	0.14148	0.08949

Taula B.20: Naixements Catalunya: Estimació d' α , θ i p pel model Additiu i Multiplicatiu.

Els paràmetres p_1 , p_2 i p_3 per la llei de probabilitats real del problema (en verd) i per cada model proposat. S'indiquen amb un guió aquells paràmetres que no va ser possible estimar-los perquè tampoc es van poder estimar els paràmetres α , θ o p com bé és pot veure a la taula anterior.

			Fresc	Criopr.	Ovod.	Donac.	DGP	Total
FIV	Binom.	\hat{p}_1	0.13658	0.11399	0.19880	0.28571	0.37500	0.16242
		\hat{p}_2	0.04205	0.03200	0.07565	0.00000	0.18182	0.05482
		\hat{p}_3	0.01865	0.01299	0.03952	0.08163	0.14062	0.02638
	Binom.	\hat{p}_3	0.00493	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00251
		\hat{p}_3	0.00255	0.00148	0.00786	0.02332	0.05273	0.00428
	Additiu		0.01213	0.00798	0.02940	–	0.09909	0.01814
	Mult.		0.00016	0.00006	0.00125	–	0.03872	0.00040
	Retard.1		0.00862	0.00572	0.02081	0.00000	0.07753	0.01283
Retard.2		0.00574	0.00365	0.01504	0.00000	0.06818	0.00890	
ICSI	Binom.	\hat{p}_1	0.17816	0.10429	0.20971	0.10000	0.19268	0.18606
		\hat{p}_2	0.05845	0.02214	0.08352	0.03448	0.09677	0.06618
		\hat{p}_3	0.03174	0.01088	0.04398	0.01000	0.03712	0.03462
	Binom.	\hat{p}_3	0.00736	0.00000	0.00472	0.00000	0.00000	0.00541
		\hat{p}_3	0.00566	0.00113	0.00922	0.00100	0.00715	0.00644
	Additiu		0.01993	0.00466	0.03410	0.00834	0.04164	0.02406
	Mult.		0.00053	0.00002	0.00177	0.00007	0.00236	0.00079
	Retard.1		0.01413	0.00329	0.02414	0.00640	0.03011	0.01703
Retard.2		0.01041	0.00231	0.01751	0.00345	0.01865	0.01231	
FIVICSI	Binom.	\hat{p}_1	0.22733	0.12582	0.28607	0.26316	0.31373	0.22467
		\hat{p}_2	0.08677	0.03041	0.13694	0.10000	0.16667	0.08773
		\hat{p}_3	0.05168	0.01583	0.08183	0.06925	0.09842	0.05048
	Binom.	\hat{p}_3	0.00901	0.00885	0.02778	0.00000	0.00000	0.01055
		\hat{p}_3	0.01175	0.00199	0.02341	0.01822	0.03088	0.01134
	Additiu		0.03568	0.00749	0.07070	0.04250	0.09511	0.03644
	Mult.		0.00221	0.00006	0.01119	0.00410	0.02234	0.00224
	Retard.1		0.02556	0.00530	0.05068	0.03162	0.06804	0.02598
Retard.2		0.01973	0.00383	0.03917	0.02632	0.05229	0.01971	
Total	Binom.	\hat{p}_1	0.18210	0.11072	0.21478	0.14286	0.21664	0.18873
		\hat{p}_2	0.06138	0.02557	0.08684	0.03896	0.11182	0.06786
		\hat{p}_3	0.03316	0.01226	0.04613	0.02041	0.04693	0.03562
	Binom.	\hat{p}_3	0.00728	0.00207	0.00523	0.00000	0.00000	0.00571
		\hat{p}_3	0.00604	0.00136	0.00991	0.00292	0.01017	0.00672
	Additiu		0.02146	0.00578	0.03614	0.01087	0.05234	0.02497
	Mult.		0.00062	0.00003	0.00204	0.00013	0.00411	0.00086
	Retard.1		0.01521	0.00409	0.02559	0.00769	0.03739	0.01768
Retard.2		0.01118	0.00283	0.01865	0.00557	0.02422	0.01281	

Taula B.21: Naixements Catalunya: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 i \hat{p}_3 .

B.2.2 La prova de bondat d'ajust

Les freqüències observades i esperades.

De la mateixa manera que per les implantacions a Catalunya, en vermell s'indiquen els casos ignorats perquè, o bé, la grandària mostral no arriba a les 30 observacions o bé alguna freqüències esperada és inferior a 1; en verd els estudiats mitjançant simulació i el criteri d'*Olivares i Garcíá-Forero* i, els guions indiquen que les freqüències no es van poder calcular (o les probabilitats) perquè alguna d'elles era < 0 i, per tant, no tenia sentit l'ús de la prova. També s'indiquen amb guions aquells casos que, des d'un inici, presentaven alguna freqüència observada igual a 0.

		n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
FIV	Fresc	144.4308	34.9600	22.6092	1
	Criopreservat	–	–	–	–
	Ovodonació	–	–	–	–
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	268.5197	66.0276	62.4527	1
ICSI	Fresc	688.6065	223.79423	166.5993	8
	Criopreservat	–	–	–	–
	Ovodonació	261.4922	60.26946	100.2384	2
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	1173.3845	327.70408	336.9114	10
FIV-ICSI	Fresc	126.3880	41.8205	51.7915	2
	Criopreservat	79.6542	25.0383	7.3074	1
	Ovodonació	18.8945	4.3157	11.7898	1
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	219.2893	67.9665	87.7442	4
Total	Fresc	953.3961	302.1919	245.4121	11
	Criopreservat	359.3669	89.5065	34.1267	1
	Ovodonació	350.6921	79.7699	140.5380	3
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	1658.1090	462.5307	489.3603	15

Taula B.22: Naixements Catalunya: Freqüències observades

		n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
FIV	Fresc	130.6650	62.0088	9.8090	0.5172
	Criopreservat	–	–	–	–
	Ovodonació	–	–	–	–
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	233.8608	136.0508	26.3830	1.7054
ICSI	Fresc	603.3719	392.4109	85.0699	6.1474
	Criopreservat	–	–	–	–
	Ovodonació	209.2819	166.6001	44.2077	3.9102
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	996.4974	683.3817	156.2174	11.9035
FIV-ICSI	Fresc	102.4073	90.3901	26.5944	2.6082
	Criopreservat	75.4884	32.5951	4.6914	0.2251
	Ovodonació	13.1001	15.7473	6.3098	0.8428
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	176.6410	153.5615	44.4992	4.2983
Total	Fresc	827.2728	552.5689	123.02800	9.1306
	Criopreservat	340.3821	127.1330	15.8281	0.6569
	Ovodonació	277.9015	228.0378	62.3737	5.6869
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	1401.6031	978.1900	227.5617	17.6463

Taula B.23: Naixements Catalunya: Freqüències esperades sota el model Binomial.

		n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
FIV	Fresc	142.9675	39.3500	18.2192	2.4633
	Criopreservat	–	–	–	–
	Ovodonació	–	–	–	–
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	262.3002	84.6860	43.7944	7.2194
ICSI	Fresc	674.9424	264.7866	125.6069	21.6641
	Criopreservat	–	–	–	–
	Ovodonació	249.0340	97.6439	62.8639	14.4582
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	1138.9253	431.0816	233.5339	44.4592
FIV-ICSI	Fresc	120.4663	59.5857	34.0263	7.9217
	Criopreservat	79.8076	24.5784	7.7674	0.8467
	Ovodonació	17.3493	8.9512	7.1543	2.5452
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	209.4771	97.4033	58.3074	13.8123
Total	Fresc	931.9517	366.5248	181.0791	32.4443
	Criopreservat	357.5700	94.8970	28.7362	2.7968
	Ovodonació	332.9482	133.0016	87.3063	20.7439
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	1607.5610	614.1749	337.7161	65.5481

Taula B.24: Naixements Catalunya: Freqüències esperades sota el model Additiu.

		n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
FIV	Fresc	145.3991	32.0550	25.5142	0.0317
	Criopreservat	–	–	–	–
	Ovodonació	–	–	–	–
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	269.3622	63.5000	64.9803	0.1575
ICSI	Fresc	696.0339	201.5121	188.8814	0.5726
	Criopreservat	–	–	–	–
	Ovodonació	262.7418	56.5207	103.9871	0.7504
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	1181.9265	302.0782	362.5373	1.4580
FIV-ICSI	Fresc	127.8977	37.2915	56.3205	0.4903
	Criopreservat	80.6478	22.0576	10.2882	0.0064
	Ovodonació	19.4918	2.5239	13.5816	0.4027
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	222.4412	58.5109	97.1998	0.8481
Total	Fresc	963.4569	272.0094	275.5945	0.9392
	Criopreservat	360.3518	86.5516	37.0815	0.0150
	Ovodonació	352.5216	74.2812	146.0267	1.1704
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	1670.8474	424.3157	527.5753	2.2617

Taula B.25: Naixements Catalunya: Freqüències esperades sota el model Multiplicatiu.

		n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
FIV	Fresc	143.6803	37.2115	20.3577	1.7505
	Criopreservat	–	–	–	–
	Ovodonació	–	–	–	–
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	264.4115	78.3522	50.1281	5.1082
ICSI	Fresc	681.2467	245.8736	144.5199	15.3598
	Criopreservat	–	–	–	–
	Ovodonació	253.2579	84.9723	75.5355	10.2343
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	1151.9209	392.0950	272.5205	31.4636
FIV-ICSI	Fresc	122.7134	52.8444	40.7676	5.6746
	Criopreservat	80.0552	23.8356	8.5101	0.5991
	Ovodonació	18.0701	6.7888	9.3167	1.8244
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	213.4417	85.5092	70.2014	9.8476
Total	Fresc	941.4042	338.1675	209.4365	22.9919
	Criopreservat	358.3880	92.4432	31.1899	1.9789
	Ovodonació	339.0032	114.8366	105.4713	14.6889
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	1626.7104	556.7265	395.1645	46.3986

Taula B.26: Naixements Catalunya: Freqüències esperades sota el Binomial retardat 1.

		n_{03}	n_{13}	n_{23}	n_{33}
FIV	Fresc	144.2649	35.4577	22.1115	1.1659
	Criopreservat	–	–	–	–
	Ovodonació	–	–	–	–
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	265.9760	73.6587	54.8217	3.5437
ICSI	Fresc	685.2872	233.7522	156.6413	11.3193
	Criopreservat	–	–	–	–
	Ovodonació	256.0659	76.5483	83.9595	7.4263
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	1160.6284	365.9723	298.6432	22.7561
FIV-ICSI	Fresc	124.0088	48.9584	44.6536	4.3793
	Criopreservat	80.2220	23.3352	9.0105	0.4323
	Ovodonació	18.4842	5.5466	10.5589	1.4103
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	215.8193	78.3765	77.3342	7.4700
Total	Fresc	947.4962	319.8914	227.7126	16.8998
	Criopreservat	358.9967	90.6170	33.0161	1.3702
	Ovodonació	342.9863	102.8872	117.4207	10.7058
	Donació	–	–	–	–
	DGP	–	–	–	–
	Total	1639.4924	518.3807	433.5103	33.6167

Taula B.27: Naixements Catalunya: Freqüències esperades sota el Binomial retardat 2.

Limitacions: L'estudi de simulació i el criteri d'Olivares i García-Forero**Exemples de l'estudi de simulació**

Els guions indiquen que en aquests casos no es van fer les proves perquè no era viable i, per tant, no calia l'estudi de simulació i els espais en blanc que els casos complien les dues condicions necessàries per aplicar la prova *Khi-quadrat de Pearson*.

	FIV	ICSI	FIV-ICSI	Total
Fresc	–		910	
Criopreservats	–	–	–	–
Ovodonació	–	883	–	
Donats	–	–	–	–
DGP	–	–	–	–
Total	891		918	

Taula B.28: Naixements Catalunya: Exemple estudi simulació pel model Binomial.

	FIV	ICSI	FIV-ICSI	Total
Fresc	742			
Criopreservats	–	–	–	791
Ovodonació	–		809	
Donats	–	–	–	–
DGP	–	–	–	–
Total				

Taula B.29: Naixements Catalunya: Exemple estudi simulació pel model Additiu.

	FIV	ICSI	FIV-ICSI	Total
Fresc	–	–	–	–
Criopreservats	–	–	–	–
Ovodonació	–	–	–	653
Donats	–	–	–	–
DGP	–	–	–	–
Total	–	768	–	729

Taula B.30: Naixements Catalunya: Exemple estudi simulació pel model Multiplicatiu.

	FIV	ICSI	FIV-ICSI	Total
Fresc	711			
Criopreservats	–	–	–	752
Ovodonació	–		732	
Donats	–	–	–	–
DGP	–	–	–	–
Total				

Taula B.31: Naixements Catalunya: Exemple simulació pel model Binomial retardat 1.

	FIV	ICSI	FIV-ICSI	Total
Fresc	797		762	
Criopreservats	–	–	–	782
Ovodonació	–		784	
Donats	–	–	–	–
DGP	–	–	–	–
Total	710			

Taula B.32: Naixements Catalunya: Exemple simulació pel model Binomial retardat 2.

Criteri d'Olivares i García-Forero

Els p-valors en verd s'obtenen de la prova de *raó de versemblances* i amb un guió s'indiquen aquells casos en els que no s'han aplicat les proves perquè era inviable.

	Fresc	Criopreservat	Ovodonació	Donació	DGP	Total
FIV	–	–	–	–	–	0.00000
	–	–	–	–	–	0.00000
ICSI	0.00000	–	0.00000	–	–	0.00000
	0.00000	–	0.00000	–	–	0.00000
FIV-ICSI	0.00000	–	–	–	–	0.00000
	0.00000	–	–	–	–	0.00000
TOTAL	0.00000	–	0.00000	–	–	0.00000
	0.00000	–	0.00000	–	–	0.00000

Taula B.33: Naixements Catalunya: p-valors de les proves sota el model Binomial.

	Fresc	Criopreservat	Ovodonació	Donació	DGP	Total
FIV	0.11890 0.10490	– –	– –	– –	– –	0.00003 0.00001
ICSI	0.00000 0.00000	– –	0.00000 0.00000	– –	– –	0.00000 0.00000
FIV-ICSI	0.00001 0.00001	– –	0.01091 0.00893	– –	– –	0.00000 0.00000
TOTAL	0.00000 0.00000	0.11525 0.09361	0.00000 0.00000	– –	– –	0.00000 0.00000

Taula B.34: Naixements Catalunya: p-valors de les proves sota el model Additiu.

	Fresc	Criopreservat	Ovodonació	Donació	DGP	Total
FIV	– –	– –	– –	– –	– –	– –
ICSI	– –	– –	– –	– –	– –	0.00000 0.00000
FIVICSI	– –	– –	– –	– –	– –	– –
TOTAL	– –	– –	0.06207 0.10669	– –	– –	– –

Taula B.35: Naixements Catalunya: p-valors de les proves sota el model Multiplicatiu.

	Fresc	Criopreservat	Ovodonació	Donació	DGP	Total
FIV	0.39913 0.38192	– –	– –	– –	– –	0.00389 0.00167
ICSI	0.00276 0.00192	– –	0.00000 0.00000	– –	– –	0.00000 0.00000
FIVICSI	0.00531 0.00353	– –	0.16071 0.14497	– –	– –	0.00065 0.00039
TOTAL	0.00005 0.00003	0.35466 0.32772	0.00000 0.00000	– –	– –	0.00000 0.00000

Taula B.36: Naixements Catalunya: p-valors de les proves sota el Binomial retardat 1.

	Fresc	Criopreservat	Ovodonació	Donació	DGP	Total
FIV	0.83763 0.83544	– –	– –	– –	– –	0.05432 0.03559
ICSI	0.15254 0.14239	– –	0.00107 0.00042	– –	– –	0.00006 0.00002
FIVICSI	0.06063 0.04978	– –	0.46032 0.44780	– –	– –	0.03487 0.02864
TOTAL	0.03487 0.02966	0.69725 0.68782	0.00008 0.00002	– –	– –	0.00000 0.00000

Taula B.37: Naixements Catalunya: p-valors de les proves sota el Binomial retardat 2.

Els p-valors de la prova

En groc es remarquen els p-valors favorables amb el nostre objectiu i hipòtesis.

		Fresc	Criopr.	Ovodon.	Donació	DGP	Total
Binomial	FIV	–	–	–	–	–	0.00000
	ICSI	0.00000	–	0.00000	–	–	0.00000
	FIVICSI	0.00000	–	–	–	–	0.00000
	Total	0.00000	–	0.00000	–	–	0.00000
Additiu	FIV	0.11890	–	–	–	–	0.00003
	ICSI	0.00000	–	0.00000	–	–	0.00000
	FIVICSI	0.00001	–	0.01091	–	–	0.00000
	Total	0.00000	0.11525	0.00000	–	–	0.00000
Multipl.	FIV	–	–	–	–	–	–
	ICSI	–	–	–	–	–	0.00000
	FIVICSI	–	–	–	–	–	–
	Total	–	–	0.06207	–	–	–
Retardat 1	FIV	0.39913	–	–	–	–	0.00389
	ICSI	0.00276	–	0.00000	–	–	0.00000
	FIVICSI	0.00531	–	0.16071	–	–	0.00065
	Total	0.00005	0.35466	0.00000	–	–	0.00000
Retardat 2	FIV	0.83763	–	–	–	–	0.05432
	ICSI	0.15254	–	0.00107	–	–	0.00006
	FIVICSI	0.06063	–	0.46032	–	–	0.03487
	Total	0.03487	0.69725	0.00008	–	–	0.00000

Taula B.38: Naixements Catalunya: P-valors prova *Khi-quadrat de Pearson*.

APÈNDIX C

Resultats per altres països d'Europa

C.1 Els naixements

C.1.1 Estimació dels paràmetres d'interès

A continuació es presenten les estimacions dels paràmetres α , θ i p pels models Additiu i Multiplicatiu respectivament. Amb guions es senyalitzen aquells paràmetres que donaven resultats que no complien les restriccions especificades pel model i, per tant, casos que es van rebutjar.

	$\hat{\alpha}$	$\hat{\theta}$	\hat{p}
R.Txeca	0.22282	0.45025	0.03732
Finlàndia	0.26835	0.44239	0.06446
França	0.18012	0.51077	0.03340
Grècia	0.17964	0.49813	0.02964
Hongria	0.16574	0.50929	0.02585
Itàlia	0.19573	0.47515	0.03127
Portugal	0.21974	0.36531	0.01720
Rússia	0.16647	0.49536	0.02324
Espanya	0.19138	0.47804	0.03000
Suïssa	0.22891	0.36506	0.01931

Taula C.1: Altres països d'Europa: Estimació d' α , θ i p pel model Additiu i Multiplicatiu.

Tot seguit, es presenten les estimacions dels paràmetres p_1 , p_2 , p_3 i p_4 per la llei de probabilitats real del problema i per cada model proposat

	\hat{p}_1	\hat{p}_2	\hat{p}_3	\hat{p}_4
R. Txeca	0.10478	0.03188	0.00710	0.00293
Finlàndia	0.14220	0.05295	0.00244	0.00000
França	0.10576	0.02822	0.00453	0.00034
Grècia	0.09762	0.02535	0.00213	0.00048
Hongria	0.09183	0.02225	0.00504	0.00000
Itàlia	0.09780	0.02684	0.00800	0.00228
Portugal	0.05908	0.01570	0.00455	0.00000
Rússia	0.08517	0.02022	0.00424	0.00000
Espanya	0.09590	0.02579	0.00560	0.00104
Suïssa	0.06319	0.01754	0.00344	0.00000

Taula C.2: Països d'Europa: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 , \hat{p}_3 i \hat{p}_4 sota la llei de probabilitats real.

	\hat{p}_1	\hat{p}_2	\hat{p}_3	\hat{p}_4
R. Txeca	0.10478	0.01098	0.00115	0.00012
Finlàndia	0.14220	0.02022	0.00288	0.00041
França	0.10576	0.01119	0.00118	0.00013
Grècia	0.09762	0.00953	0.00093	0.00009
Hongria	0.09183	0.00843	0.00077	0.00007
Itàlia	0.09780	0.00956	0.00094	0.00009
Portugal	0.05908	0.00349	0.00021	0.00001
Rússia	0.08517	0.00725	0.00062	0.00005
Espanya	0.09590	0.00920	0.00088	0.00008
Suïssa	0.06319	0.00399	0.00025	0.00002

Taula C.3: Països d'Europa: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 , \hat{p}_3 i \hat{p}_4 sota el model Binomial.

	\hat{p}_1	\hat{p}_2	\hat{p}_3	\hat{p}_4
R. Txeca	0.10478	0.03188	0.00772	0.00150
Finlàndia	0.14220	0.05295	0.01684	0.00438
França	0.10576	0.02822	0.00659	0.00127
Grècia	0.09762	0.02535	0.00556	0.00100
Hongria	0.09183	0.02225	0.00458	0.00077
Itàlia	0.09780	0.02684	0.00600	0.00108
Portugal	0.05908	0.01570	0.00237	0.00027
Rússia	0.08517	0.02022	0.00393	0.00062
Espanya	0.09590	0.02579	0.00566	0.00100
Suïssa	0.06319	0.01754	0.00282	0.00034

Taula C.4: Països d'Europa: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 , \hat{p}_3 i \hat{p}_4 sota el model Additiu.

	\hat{p}_1	\hat{p}_2	\hat{p}_3	\hat{p}_4
R. Txeca	0.10478	0.03188	0.00006	0.00000
Finlàndia	0.14220	0.05295	0.00031	0.00002
França	0.10576	0.02822	0.00004	0.00000
Grècia	0.09762	0.02535	0.00003	0.00000
Hongria	0.09183	0.02225	0.00002	0.00000
Itàlia	0.09780	0.02684	0.00003	0.00000
Portugal	0.05908	0.01570	0.00001	0.00000
Rússia	0.08517	0.02022	0.00001	0.00000
Espanya	0.09590	0.02579	0.00003	0.00000
Suïssa	0.06319	0.01754	0.00001	0.00000

Taula C.5: Països d'Europa: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 , \hat{p}_3 i \hat{p}_4 sota el model Multiplicatiu.

	\hat{p}_1	\hat{p}_2	\hat{p}_3	\hat{p}_4
R. Txeca	0.10478	0.03188	0.00569	0.00102
Finlàndia	0.14220	0.05295	0.01219	0.00280
França	0.10576	0.02822	0.00474	0.00080
Grècia	0.09762	0.02535	0.00404	0.00064
Hongria	0.09183	0.02225	0.00332	0.00050
Itàlia	0.09780	0.02684	0.00440	0.00072
Portugal	0.05908	0.01570	0.00197	0.00025
Rússia	0.08517	0.02022	0.00288	0.00041
Espanya	0.09590	0.02579	0.00414	0.00067
Suïssa	0.06319	0.01754	0.00232	0.00031

Taula C.6: Països d'Europa: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 , \hat{p}_3 i \hat{p}_4 sota el Binomial retardat 1.

	\hat{p}_1	\hat{p}_2	\hat{p}_3	\hat{p}_4
R. Txeca	0.10478	0.03188	0.00334	0.00050
Finlàndia	0.14220	0.05295	0.00753	0.00148
França	0.10576	0.02822	0.00298	0.00043
Grècia	0.09762	0.02535	0.00248	0.00033
Hongria	0.09183	0.02225	0.00204	0.00026
Itàlia	0.09780	0.02684	0.00262	0.00036
Portugal	0.05908	0.01570	0.00093	0.00009
Rússia	0.08517	0.02022	0.00172	0.00021
Espanya	0.09590	0.02579	0.00247	0.00033
Suïssa	0.06319	0.01754	0.00111	0.00011

Taula C.7: Països d'Europa: Estimació \hat{p}_1 , \hat{p}_2 , \hat{p}_3 i \hat{p}_4 sota el model Binomial retardat 2.

\hat{p}_3		Real	Binomial	Additiu	Multiplicatiu	Retardat 1	Retardat 2
	R.Txecca	0.00710	0.00115	0.00772	0.00006	0.00569	0.00334
	Finlàndia	0.00244	0.00288	0.01684	0.00031	0.01219	0.00753
	França	0.00453	0.00118	0.00659	0.00004	0.00474	0.00298
	Grècia	0.00213	0.00093	0.00556	0.00003	0.00404	0.00248
	Hongria	0.00504	0.00077	0.00458	0.00002	0.00332	0.00204
	Itàlia	0.00800	0.00094	0.00600	0.00003	0.00440	0.00262
	Portugal	0.00455	0.00021	0.00237	0.00001	0.00197	0.00093
	Rússia	0.00424	0.00062	0.00393	0.00001	0.00288	0.00172
	Espanya	0.00560	0.00088	0.00566	0.00003	0.00414	0.00247
	Suïssa	0.00344	0.00025	0.00282	0.00001	0.00232	0.00111

Taula C.8: Altres països d'Europa: Estimació de p_3 per cada model.

\hat{p}_4		Real	Binomial	Additiu	Multiplicatiu	Retardat 1	Retardat 2
	R.Txecca	0.00293	0.00012	0.00150	0.00000	0.00102	0.00050
	Finlàndia	0.00000	0.00041	0.00438	0.00002	0.00280	0.00148
	França	0.00034	0.00013	0.00127	0.00000	0.00080	0.00043
	Grècia	0.00048	0.00009	0.00100	0.00000	0.00064	0.00033
	Hongria	0.00000	0.00007	0.00077	0.00000	0.00050	0.00026
	Itàlia	0.00228	0.00009	0.00108	0.00000	0.00072	0.00036
	Portugal	0.00000	0.00001	0.00027	0.00000	0.00025	0.00009
	Rússia	0.00000	0.00005	0.00062	0.00000	0.00041	0.00021
	Espanya	0.00104	0.00008	0.00100	0.00000	0.00067	0.00033
	Suïssa	0.00000	0.00002	0.00034	0.00000	0.00031	0.00011

Taula C.9: Altres països d'Europa: Estimació de p_4 per cada model.

C.1.2 La prova de bondat d'ajust

Les freqüències observades i esperades.

En vermell s'indiquen els casos ignorats perquè, o bé, la grandària mostral no arriba a les 30 observacions o bé alguna freqüència esperada és inferior a 1; en verd els estudiats mitjançant simulació i el criteri d'*Olivares i García-Forero* i, els guions indiquen que les freqüències no es van poder calcular (o les probabilitats) perquè alguna d'elles era < 0 i, per tant, no tenia sentit l'ús de la prova. També s'indiquen amb guions aquells casos que, des d'un inici, presentaven alguna freqüència observada igual a 0.

	n_{04}	n_{14}	n_{24}	n_{34}	n_{44}
R.Txecca	1273.8777	187.6399	211.0635	28.4190	5
Finlàndia	–	–	–	–	–
França	2127.1738	401.3187	341.5538	48.9537	1
Grècia	1583.2705	230.9945	271.7934	13.9416	1
Hongria	–	–	–	–	–
Itàlia	1298.1472	273.6464	138.1036	40.1028	4
Portugal	–	–	–	–	–
Rússia	–	–	–	–	–
Espanya	1435.8201	262.7039	179.5523	34.9237	2
Suïssa	–	–	–	–	–

Taula C.10: Països d'Europa: Freqüències observades.

	n_{04}	n_{14}	n_{24}	n_{34}	n_{44}
R.Txecca	1095.7127	512.9898	90.0642	7.0277	0.2056
Finlàndia	–	–	–	–	–
França	1867.2285	883.3421	156.7082	12.3558	0.3653
Grècia	1393.0996	602.8315	97.8230	7.0551	0.1908
Hongria	–	–	–	–	–
Itàlia	1162.0950	503.8900	81.9334	5.9211	0.1605
Portugal	–	–	–	–	–
Rússia	–	–	–	–	–
Espanya	1279.4940	542.8640	86.3724	6.1077	0.1620
Suïssa	–	–	–	–	–

Taula C.11: Països d'Europa: Freqüències esperades sota el model Binomial.

	n_{04}	n_{14}	n_{24}	n_{34}	n_{44}
R.Txecca	1267.1674	210.2161	183.5962	42.4658	2.5545
Finlàndia	–	–	–	–	–
França	2105.8858	462.4791	285.8005	62.1309	3.7036
Grècia	1555.5378	313.1008	191.8709	38.3987	2.0919
Hongria	–	–	–	–	–
Itàlia	1310.0352	240.0833	167.4645	34.5181	1.8989
Portugal	–	–	–	–	–
Rússia	–	–	–	–	–
Espanya	1435.3364	264.2395	177.8474	35.6614	1.9153
Suïssa	–	–	–	–	–

Taula C.12: Països d'Europa: Freqüències esperades sota el model Additiu.

	n_{04}	n_{14}	n_{24}	n_{34}	n_{44}
R.Txeca	1316.9123	63.5320	325.1790	0.3729	0.0038
Finlàndia	–	–	–	–	–
França	2178.6628	247.8476	493.0331	0.4524	0.0041
Grècia	1599.9799	181.8645	318.9270	0.2268	0.0018
Hongria	–	–	–	–	–
Itàlia	1350.0210	122.0231	281.7307	0.2233	0.0019
Portugal	–	–	–	–	–
Rússia	–	–	–	–	–
Espanya	1476.5239	142.5908	295.6689	0.2147	0.0017
Suïssa	–	–	–	–	–

Taula C.13: Països d'Europa: Freqüències esperades sota el model Multiplicatiu.

	n_{04}	n_{14}	n_{24}	n_{34}	n_{44}
R.Txeca	1280.1877	171.9759	220.1952	31.9074	1.7338
Finlàndia	–	–	–	–	–
França	2126.0823	403.2678	342.2555	46.0690	2.3254
Grècia	1567.6340	277.5534	225.9358	28.5262	1.3506
Hongria	–	–	–	–	–
Itàlia	1320.6710	208.8118	197.4644	25.7897	1.2631
Portugal	–	–	–	–	–
Rússia	–	–	–	–	–
Espanya	1446.2928	232.0122	208.7914	26.6300	1.2737
Suïssa	–	–	–	–	–

Taula C.14: Països d'Europa: Freqüències esperades sota el model Binomial retardat 1.

	n_{04}	n_{14}	n_{24}	n_{34}	n_{44}
R.Txecca	1295.3538	127.3597	263.0474	19.3873	0.8519
Finlàndia	–	–	–	–	–
França	2145.5224	346.0182	397.3638	29.8408	1.2548
Grècia	1580.1146	240.7589	261.4359	17.9872	0.7034
Hongria	–	–	–	–	–
Itàlia	1332.4717	174.0378	230.9822	15.8733	0.6350
Portugal	–	–	–	–	–
Rússia	–	–	–	–	–
Espanya	1458.4397	196.2045	243.3327	16.3826	0.6405
Suïssa	–	–	–	–	–

Taula C.15: Països d'Europa: Freqüències esperades sota el model Binomial retardat 2.

Limitacions: L'estudi de simulació i el criteri d'Olivares i García-Forero**Exemples de l'estudi de simulació**

Els guions indiquen que en aquests casos no es van fer les proves perquè no era viable i, per tant, no calia l'estudi de simulació i els espais en blanc que els casos complien les dues condicions necessàries per aplicar la prova *Khi-quadrat de Pearson*.

	Freqüència no rebuig H_0
R.Txecca	564
Finlàndia	–
França	571
Grècia	577
Hongria	–
Itàlia	572
Portugal	–
Rússia	–
Espanya	587
Suïssa	–

Taula C.16: Països d'Europa: Exemple estudi simulació pel model Additiu.

	Freqüència no rebuig H_0
R.Txeca	585
Finlàndia	–
França	571
Grècia	576
Hongria	–
Itàlia	606
Portugal	–
Rússia	–
Espanya	600
Suïssa	–

Taula C.17: Països d'Europa: Exemple estudi simulació pel model Binomial retardat 1.

	Freqüència no rebuig H_0
R.Txeca	–
Finlàndia	–
França	591
Grècia	–
Hongria	–
Itàlia	–
Portugal	–
Rússia	–
Espanya	–
Suïssa	–

Taula C.18: Països d'Europa: Exemple estudi simulació pel model Binomial retardat 2.

Criteri d'Olivares i García-Forero

Els p-valors en verd s'obtenen de la prova de *raó de versemblances* i amb un guió s'indiquen aquells casos en els que no s'han aplicat les proves perquè era inviable.

	<i>Khi-quadrat Pearson</i>	<i>Raó versemblances</i>
R. Txeca	0.00114	0.00114
Finlàndia	–	–
França	0.00001	0.00000
Grècia	0.00000	0.00000
Hongria	–	–
Itàlia	0.00138	0.00176
Portugal	–	–
Rússia	–	–
Espanya	0.97803	0.97802
Suïssa	–	–

Taula C.19: Països d'Europa: p-valors de les proves sota el model Additiu.

	<i>Khi-quadrat Pearson</i>	<i>Raó versemblances</i>
R. Txeca	0.01522	0.04382
Finlàndia	–	–
França	0.62267	0.56230
Grècia	0.00000	0.00000
Hongria	–	–
Itàlia	0.00000	0.00000
Portugal	–	–
Rússia	–	–
Espanya	0.00365	0.00415
Suïssa	–	–

Taula C.20: Països d'Europa: p-valors de les proves sota el model Binomial retardat 1.

	<i>Khi-quadrat Pearson</i>	<i>Raó versemblances</i>
R. Txeca	–	–
Finlàndia	–	–
França	0.00000	0.00000
Grècia	–	–
Hongria	–	–
Itàlia	–	–
Portugal	–	–
Rússia	–	–
Espanya	–	–
Suïssa	–	–

Taula C.21: Països d'Europa: p-valors de les proves sota el model Binomial retardat 2.

Els p-valors de la prova

En groc es remarquen els p-valors favorables amb el nostre objectiu i hipòtesis.

	Additiu	Binomial retardat 1	Binomial retardat 2
R.Txeca	0.00114	0.01522	–
Finlàndia	–	–	–
França	0.00001	0.62267	0.00000
Grècia	0.00000	0.00000	–
Hongria	–	–	–
Itàlia	0.00138	0.00000	–
Portugal	–	–	–
Rússia	–	–	–
Espanya	0.97803	0.00365	–
Suïssa	–	–	–

Taula C.22: Països d'Europa: P-valors prova *Khi-quadrat de Pearson*.

APÈNDIX D

Sintaxis d'R

D.1 Exemple principal

En aquest últim capítol de l'apèndix es pot consultar la sintaxis que es va utilitzar per obtenir els resultats que s'han presentat durant l'escrit pels tres exemples treballats. Així bé, per cada exemple, hi ha una part que correspon amb l'estimació dels paràmetres d'interès per cada model, una segona part que es presenta en forma de funció i que ens dóna les freqüències observades i esperades sota cada model, el càlcul de les probabilitats d'interès i els p-valors de la prova de bondat de l'ajust i, finalment, hi ha una tercera part també en forma de funció que correspon amb l'estudi de simulació que es va fer en els casos en els que calia. La sintaxis està programada amb el software R i hi ha tres codis diferents, un per cada exemple estudiat conforme l'estructura de les dades en cadascun d'ells.

A continuació es presenta el codi per l'exemple principal i els dos exemples secundaris respectivament.


```

#Lectura de les dades:

library(foreign)

data_exit <- read.csv2("C:/Users/USUARIO/Desktop/Dropbox/TFG/
Espanya_trans_exit/Exit_trans_Espanya.csv", header = TRUE)
data_exit <- data_exit[data_exit[, "Tranf"]==3,]

data_naix <- read.csv2("C:/Users/USUARIO/Desktop/Dropbox/TFG/
Espanya_trans_embaras/Exit_naix_Espanya.csv", header = TRUE)
data_naix <- data_naix[data_naix[, "Tranf"]==3,]

#Funció que calcula p1 i p2 del model real:

S <- function(data)
{
  B <- matrix(c(3,-6,0,3),ncol=2,byrow=TRUE)
  l <- c("P","CP","D","CD","T")

  prob <- matrix(0,ncol=5,nrow=2)
  p3 <- NULL

  for(i in 1:length(levels(data$Metode)))
  {

#Càlcul de les probabilitats que es necessiten:

p3[i] <- ((data[{data[, "Tranf"]==3 & data[,2]==3}, "Y"])[i])/
sum(data[data[, "Metode"]==l[i], "Y"])

p32 <- ((data[{data[, "Tranf"]==3 & data[,2]==2}, "Y"])[i])/
sum(data[data[, "Metode"]==l[i], "Y"])

p31 <- ((data[{data[, "Tranf"]==3 & data[,2]==1}, "Y"])[i])/
sum(data[data[, "Metode"]==l[i], "Y"])

P <- matrix(c(p31-3*p3[i],p32+3*p3[i]),ncol=1)

#Matriu amb les probabilitats:

prob[,i] <- solve(B)%*%P}

prob <- rbind(prob,p3)
colnames(prob) <- c("P","CP","D","CD","T")
rownames(prob) <- c("p1","p2","p3")
prob
}

```

```
#####
# Model Real #
#####

Real_exit <- S(data_exit)
Real_naix <- S(data_naix)

#####
# Model Binomial #
#####

Binomial_exit <- rbind(p1=Real_exit[1,],
                      p2=Real_exit[1,]^2,
                      p3=Real_exit[1,]^3)
Binomial_naix <- rbind(p1=Real_naix[1,],
                      p2=Real_naix[1,]^2,
                      p3=Real_naix[1,]^3)

#####
# Model Additiu #
#####

#Implantació:

alpha_exit <- (Real_exit[2,]-Real_exit[1,]^2)/
              (Real_exit[1,]*(1-Real_exit[1,]))
p3_addi_exit <- (Real_exit[1,]^3)*((3*alpha_exit)/
                                   Real_exit[1,]-3*alpha_exit+1)
additiu_exit <- rbind(p1=Real_exit[1,],
                    p2=Real_exit[2,],
                    p3=p3_addi_exit)

#Naixement:

alpha_naix <- (Real_naix[2,]-Real_naix[1,]^2)/
              (Real_naix[1,]*(1-Real_naix[1,]))
p3_addi_naix <- (Real_naix[1,]^3)*((3*alpha_naix)/
                                   Real_naix[1,]-3*alpha_naix+1)
additiu_naix <- rbind(p1=Real_naix[1,],
                    p2=Real_naix[2,],
                    p3=p3_addi_naix)

#####
# Model Multiplicatiu #
#####

#Implantació:

theta_exit <- (Real_exit[1,]-Real_exit[2,])/
              sqrt((1-2*Real_exit[1,]+Real_exit[2,])*Real_exit[2,])
p_exit <- Real_exit[2,]/
          (1-2*Real_exit[1,]+2*Real_exit[2,])
```

```

p3_multi_exit <- (p_exit^3/((1-p_exit)^3+
                    3*p_exit*(1-p_exit)^2*theta_exit^2+
                    3*p_exit^2*(1-p_exit)*theta_exit^2+
                    p_exit^3))

multi_exit <- rbind(p1=Real_exit[1,],
                   p2=Real_exit[2,],
                   p3=p3_multi_exit)

#Naixement:

theta_naix <- (Real_naix[1,]-Real_naix[2,])/
sqrt((1-2*Real_naix[1,]+Real_naix[2,])*Real_naix[2,])
p_naix <- Real_naix[2,]/
(1-2*Real_naix[1,]+2*Real_naix[2,])
p3_multi_naix <- (p_naix^3/((1-p_naix)^3+
                    3*p_naix*(1-p_naix)^2*theta_naix^2+
                    3*p_naix^2*(1-p_naix)*theta_naix^2+
                    p_naix^3))
multi_naix <- rbind(p1=Real_naix[1,],
                   p2=Real_naix[2,],
                   p3=p3_multi_naix)

#####
# Proposta 1 #
#####

prop1_exit <- rbind(p1=Real_exit[1,],
                   p2=Real_exit[2,],
                   p3=(Real_exit[2,])^(3/2))
prop1_naix <- rbind(p1=Real_naix[1,],
                   p2=Real_naix[2,],
                   p3=(Real_naix[2,])^(3/2))

#####
# Proposta 3 #
#####

prop3_exit <- rbind(p1=Real_exit[1,],
                   p2=Real_exit[2,],
                   p3=(Real_exit[1,]*Real_exit[2,]))
prop3_naix <- rbind(p1=Real_naix[1,],
                   p2=Real_naix[2,],
                   p3=(Real_naix[1,]*Real_naix[2,]))

```

```
#####
# Proves de Bondat de l' ajust #
#####

#La funció:

goodness_of_fit_E3 <- function(data,pE,model){

  Obs <- matrix(0,ncol=4,nrow=5)
  Esp <- matrix(0,ncol=4,nrow=5)
  Res <- matrix(0,ncol=5,nrow=1)
  Res_G <- matrix(0,ncol=5,nrow=1)
  l <- c("P","CP","D","CD","T")
  probs <- matrix(0,nrow=5,ncol=4)

  for(j in 1:5)
  {
    #Funció que calcula les probabilitats:
    prob <- function(p)
    {
      px_3 <- p[3]
      px_2 <- 3*(p[2]-p[3])
      px_1 <- 3*(p[1]-2*p[2]+p[3])
      px_0 <- 1-3*p[1]+3*p[2]-p[3]

      px <- c(px_0,px_1,px_2,px_3)
      px
    }

    px_alt <- prob(pE[,j])
    a <- ifelse(px_alt>=0,1,0)
    a_sum <- sum(a)
    probs[j,] <- px_alt

    if(({a_sum==4 & (data[data[,"Metode"]==1[j]&
      data[,2]==3,"Y"])!=0 &
      ((sum(data[data[,"Metode"]==1[j],"Y"))*px_alt[4])>=1}))
    {
      #Estadístic de contrast:

      O_i <- c(data[data[,"Metode"]==1[j],"Y"])

      E_i <- c((sum(data[data[,"Metode"]==1[j],"Y"))*px_alt[1],
        (sum(data[data[,"Metode"]==1[j],"Y"))*px_alt[2],
        (sum(data[data[,"Metode"]==1[j],"Y"))*px_alt[3],
        (sum(data[data[,"Metode"]==1[j],"Y"))*px_alt[4]))

      n <- (sum(data[data[,"Metode"]==1[j],"Y"]))
      Chi <- sum((O_i-E_i)^2/E_i)
      G <- 2*n*sum((O_i/n)*log((O_i/n)/px_alt))
    }
  }
}
```

```

if(model=="Binomial"){
  Res[1,j] <- 1-pchisq(Chi,2)
  Res_G[1,j] <- 1-pchisq(G,2)}

else{
  Res[1,j] <- 1-pchisq(Chi,1)
  Res_G[1,j] <- 1-pchisq(G,1)}

Obs[j,] <- O_i
Esp[j,] <- E_i}

else{Res[1,j] <- NA
  Res_G[1,j] <- NA
  Obs[j,] <- NA
  Esp[j,] <- NA
  probs[j,] <- NA}}

colnames(Res) <- c("P","CP","D","CD","T")
rownames(Res) <- c("p-valor")

colnames(Res_G) <- c("P","CP","D","CD","T")
rownames(Res_G) <- c("p-valor")

colnames(Obs) <- c("n0_3","n1_3","n2_3","n3_3")
rownames(Obs) <- c("P","CP","D","CD","T")

colnames(Esp) <- c("n0_3","n1_3","n2_3","n3_3")
rownames(Esp) <- c("P","CP","D","CD","T")

colnames(probs) <- c("p3_0","p3_1","p3_2","p3_3")
rownames(probs) <- c("P","CP","D","CD","T")

Result <- list( probs=probs,
  p_vals=Res,
  p_vals2=Res_G,
  Obs=Obs,
  Esp=Esp)

Result}

#Resultats:

#Implantacions:

goodness_of_fit_E3(data_exit,Binomial_exit,"Binomial")
goodness_of_fit_E3(data_exit,additiu_exit,"Additiu")
goodness_of_fit_E3(data_exit,multi_exit,"Multiplicatiu")
goodness_of_fit_E3(data_exit,prop1_exit,"Proposta1")
goodness_of_fit_E3(data_exit,prop3_exit,"Proposta3")

#Naixements:

goodness_of_fit_E3(data_naix,Binomial_naix,"Binomial")
goodness_of_fit_E3(data_naix,additiu_naix,"Additiu")
goodness_of_fit_E3(data_naix,multi_naix,"Multiplicatiu")
goodness_of_fit_E3(data_naix,prop1_naix,"Proposta1")
goodness_of_fit_E3(data_naix,prop3_naix,"Proposta3")

```

```
#####
# Simulació #
#####

sim <- function(res,model,simu){

  Result_pvals <- matrix(0,ncol=1,nrow=nrow(res$Esp))

  for(k in 1:nrow(res$Esp))

  {
    if({res$Esp[k,ncol(res$Esp)] < 5 &
        res$Esp[k,ncol(res$Esp)] >=1 &
        is.na(res$Esp[k,ncol(res$Esp)])==FALSE})
    {
      calc <- function(n,a){
        sample_uni <- runif(n)
        sample_sim <- NULL

        for(i in 1:length(sample_uni)){

          if(sample_uni[i] <= a[1]){sample_sim[i] <- 0}
          else{if ({sample_uni[i] > a[1] &
                    sample_uni[i] <= (a[1]+a[2])})
                {sample_sim[i] <- 1}
            else{if ({sample_uni[i] > (a[1]+a[2]) &
                    sample_uni[i] <= (a[1]+a[2]+a[3])})
                {sample_sim[i] <- 2}
            else{sample_sim[i] <- 3}}}}

          freqs <- table(sample_sim)

          if(length(freqs)==3){freqs <- c(freqs,0)}
          else{freqs <- freqs}

          freqs}

      Res <- NULL

      for(j in 1:simu){

        Chi <- sum((calc(sum(res$Esp[k,]),res$probs[k,])-
                    res$Esp[k,])^2/res$Esp[k,])

        if(model=="Binomial"){p_val <- 1-pchisq(Chi,2)}
        else{p_val <- 1-pchisq(Chi,1)}

        if(p_val >= 0.05){Res[j] <- 1}
        else{Res[j] <- 0}}
    }
  }
}
```

```

        Result_pvals[k,1] <- sum(Res)/simu
    }

    else{Result_pvals[k,1] <- NA}
}

rownames(Result_pvals) <- c("P","CP","D","CD","T")
colnames(Result_pvals) <- c("count")

Result_pvals
Result_pvals

}

#Transferències/Implantacions:

sim(goodness_of_fit_E3(data_exit,Binomial_exit,"Binomial"),
    "Binomial",1000)
sim(goodness_of_fit_E3(data_exit,multi_exit,"Multiplicatiu"),
    "Multiplicatiu",1000)

#Transferències/Naixements:

sim(goodness_of_fit_E3(data_naix,Binomial_naix,"Binomial"),
    "Binomial",1000)
sim(goodness_of_fit_E3(data_naix,additiu_naix,"Additiu"),
    "Additiu",1000)
sim(goodness_of_fit_E3(data_naix,multi_naix,"Multiplicatiu"),
    "Multiplicatiu",1000)
sim(goodness_of_fit_E3(data_naix,prop1_naix,"Proposta1"),
    "Proposta1",1000)
sim(goodness_of_fit_E3(data_naix,prop3_naix,"Proposta3"),
    "Proposta3",1000)

```

D.2 Exemple secundari: Catalunya

```

#Lectura de les dades:

  library(foreign)

#Transferències/Implantacions:

  Trans_Cat_FIV <- read.csv2("C:/Users/USUARIO/Desktop/Dropbox/
  TFG/Cat_trans_Exit/Trans_Cat_FIV.csv", header = TRUE)
  Trans_Cat_ICSI <- read.csv2("C:/Users/USUARIO/Desktop/Dropbox/
  TFG/Cat_trans_Exit/Trans_Cat_ICSI.csv", header = TRUE)
Trans_Cat_FIVICSI <- read.csv2("C:/Users/USUARIO/Desktop/Dropbox/
TFG/Cat_trans_Exit/Trans_Cat_FIVICSI.csv", header = TRUE)
  Trans_Cat_TOTAL <- read.csv2("C:/Users/USUARIO/Desktop/Dropbox/
  TFG/Cat_trans_Exit/Trans_Cat_TOTAL.csv", header = TRUE)

  data_exit <- list(FIV=Trans_Cat_FIV,
                   ICSI=Trans_Cat_ICSI,
                   FIVICSI=Trans_Cat_FIVICSI,
                   TOTAL=Trans_Cat_TOTAL)

#Transferències/nascuts:

  Nascut_Cat_FIV <- read.csv2("C:/Users/USUARIO/Desktop/Dropbox/
  TFG/Cat_trans_Embaras/Embaras_Cat_FIV.csv", header = TRUE)
  Nascut_Cat_ICSI <- read.csv2("C:/Users/USUARIO/Desktop/Dropbox/
  TFG/Cat_trans_Embaras/Embaras_Cat_ICSI.csv", header = TRUE)
Nascut_Cat_FIVICSI <- read.csv2("C:/Users/USUARIO/Desktop/Dropbox/
TFG/Cat_trans_Embaras/Embaras_Cat_FIVICSI.csv", header = TRUE)
  Nascut_Cat_TOTAL <- read.csv2("C:/Users/USUARIO/Desktop/Dropbox/
  TFG/Cat_trans_Embaras/Embaras_Cat_TOTAL.csv", header = TRUE)

  data_naix <- list(FIV=Nascut_Cat_FIV,
                   ICSI=Nascut_Cat_ICSI,
                   FIVICSI=Nascut_Cat_FIVICSI,
                   TOTAL=Nascut_Cat_TOTAL)

#####
#MODEL 1#
#####

#Funció per calcular les probabilitats:

prob_MODEL1_Cat <- function(met){

  B <- matrix(as.numeric(c((met[2]/met[5])
  +((2*met[3])/met[5])
  +((3*met[4])/met[5]),
  -((2*met[3])/met[5])
  -((6*met[4])/met[5]),
  (3*met[4])/met[5],0,
  met[3]/(met[3]+met[4])
  +(3*met[4])/(met[3]+met[4]),
  (-3*met[4])/(met[3]+met[4]),
  0,0,1)),ncol=3,nrow=3,byrow=TRUE)

```



```

P <- matrix(as.numeric(c(met[6]/met[5],
                        met[7]/(met[3]+met[4]),
                        met[8]/met[4])), ncol=1, nrow=3)

solve(B)%*%P}

Llista_Resultats <- function(data)
{
  P_FIV <- matrix(0, nrow=3, ncol=nrow(data[[1]]))
  P_ICSI <- matrix(0, nrow=3, ncol=nrow(data[[2]]))
  P_FIVICSI <- matrix(0, nrow=3, ncol=nrow(data[[3]]))
  P_TOTAL <- matrix(0, nrow=3, ncol=nrow(data[[4]]))

  for(i in 1:nrow(data[[1]]))
  {
    P_FIV[,i] <- prob_MODEL1_Cat(data[[1]][i,])
    P_ICSI[,i] <- prob_MODEL1_Cat(data[[2]][i,])
    P_FIVICSI[,i] <- prob_MODEL1_Cat(data[[3]][i,])
    P_TOTAL[,i] <- prob_MODEL1_Cat(data[[4]][i,])
  }

  TRANS_CAT <- list(
    FIV=P_FIV,
    ICSI=P_ICSI,
    FIVICSI=P_FIVICSI,
    TOTAL=P_TOTAL)

  for(i in 1:4){
    colnames(TRANS_CAT[[i]]) <- c("Fresc",
    "Criopreservats", "Ovodonació",
    "Donació", "DGP", "Total")
    rownames(TRANS_CAT[[i]]) <- c("p1", "p2", "p3")}

#Les matrius per comparar:

  P_FIV_Comp <- t(cbind(p1=P_FIV[1,],
                      p2=(P_FIV[1,])^2,
                      p3=(P_FIV[1,])^3))
  P_ICSI_Comp <- t(cbind(p1=P_ICSI[1,],
                      p2=(P_ICSI[1,])^2,
                      p3=(P_ICSI[1,])^3))
  P_FIVICSI_Comp <- t(cbind(p1=P_FIVICSI[1,],
                      p2=(P_FIVICSI[1,])^2,
                      p3=(P_FIVICSI[1,])^3))
  P_TOTAL_Comp <- t(cbind(p1=P_TOTAL[1,],
                      p2=(P_TOTAL[1,])^2,
                      p3=(P_TOTAL[1,])^3))

  TRANS_CAT_COMP <- list(
    FIV=P_FIV_Comp,
    ICSI=P_ICSI_Comp,
    FIVICSI=P_FIVICSI_Comp,
    TOTAL=P_TOTAL_Comp)

```

```

for(i in 1:4){colnames(TRANS_CAT_COMP[[i]]) <- c("Fresc",
"Criopreservats", "Ovodonació", "Donació", "DGP", "Total")}

RESULTATS <- list(Probs=TRANS_CAT, Probs_Comp=TRANS_CAT_COMP)
RESULTATS}

#1) Transferències d' embrions/implantats:

Binom_exit <- Llista_Resultats(data_exit)
Model_exit <- Binom_exit[[1]]
Binom_exit <- Binom_exit[[2]]

#2) Transferències d' embrions/nascuts:

Binom_naix <- Llista_Resultats(data_naix)
Model_naix <- Binom_naix[[1]]
Binom_naix <- Binom_naix[[2]]

#####
#ADDITIU#
#####

alpha_exit <- list();p3_additiu_exit <- list()

for(i in 1:4){
  alpha_exit[[i]] <- round(((Model_exit[[i]][2,]) -
  (Model_exit[[i]][1,])^2) /
  ((Model_exit[[i]][1,]) * (1 -
  (Model_exit[[i]][1,]))), 4)
  p3_additiu_exit[[i]] <- (((Model_exit[[i]][1,])^3) *
  (alpha_exit[[i]]*3/Model_exit[[i]][1,] -
  alpha_exit[[i]]*3+1))}

alpha_naix <- list();p3_additiu_naix <- list()

for(i in 1:4)
{
  alpha_naix[[i]] <- round(((Model_naix[[i]][2,]) -
  (Model_naix[[i]][1,])^2) /
  ((Model_naix[[i]][1,]) *
  (1 - (Model_naix[[i]][1,]))), 4)
p3_additiu_naix[[i]] <- (((Model_naix[[i]][1,])^3) *
  (alpha_naix[[i]]*3 /
  Model_naix[[i]][1,] -
  alpha_naix[[i]]*3+1))}

#Resultats en una llista:

additiu_exit <- list();additiu_naix <- list()

for(i in 1:4){
  additiu_exit[[i]] <- rbind((Model_exit[[i]])[c(1,2),],
  p3=p3_additiu_exit[[i]])
  additiu_naix[[i]] <- rbind((Model_naix[[i]])[c(1,2),],
  p3=p3_additiu_naix[[i]])}

names(additiu_exit) <- c("FIV", "ICSI", "FIVICSI", "TOTAL")
names(additiu_naix) <- c("FIV", "ICSI", "FIVICSI", "TOTAL")

```

```
#####
#MULTIPLICATIU#
#####

#Transferències-implantacions:

theta_exit <- list();p_exit <- list()

for (i in 1:4){
  theta_exit[[i]] <- ((Model_exit[[i]])[1,]-
    Model_exit[[i]])[2,])/
    sqrt(((1-2*(Model_exit[[i]])[1,]
    +(Model_exit[[i]])[2,])*
    (Model_exit[[i]])[2,]))
  p_exit[[i]] <- ((Model_exit[[i]])[2,]/
    (1-2*(Model_exit[[i]])[1,]+
    2*(Model_exit[[i]])[2,]))}

#Càlcul de les probabilitats:

p3_multipl_exit <- list()

for(i in 1:4) {
  p3_multipl_exit[[i]] <-((p_exit[[i]])^3 /
    ((1-p_exit[[i]])^3+
    3*p_exit[[i]]*(1-p_exit[[i]])^2*
    theta_exit[[i]]^2+3*(p_exit[[i]])^2*
    (1-p_exit[[i]])*theta_exit[[i]]^2+
    (p_exit[[i]])^3))}

#Transferències-naixaments:

theta_naix <- list();p_naix <- list()

for (i in 1:4){
  theta_naix[[i]] <- ((Model_naix[[i]])[1,]-
    (Model_naix[[i]])[2,])/
    sqrt(((1-2*(Model_naix[[i]])[1,]
    +(Model_naix[[i]])[2,])*
    (Model_naix[[i]])[2,]))
  p_naix[[i]] <- ((Model_naix[[i]])[2,]/
    (1-2*(Model_naix[[i]])[1,]
    +2*(Model_naix[[i]])[2,]))}

#Càlcul de les probabilitats:

p3_multipl_naix <- list()

for(i in 1:4){
  p3_multipl_naix[[i]] <-((p_naix[[i]])^3 /
    ((1-p_naix[[i]])^3+3*p_naix[[i]]*
    (1-p_naix[[i]])^2*theta_naix[[i]]^2
    +3*(p_naix[[i]])^2*(1-p_naix[[i]])
    *theta_naix[[i]]^2+(p_naix[[i]])^3))}
```

```

multi_exit <- list()
multi_naix <- list()

for(i in 1:4)
{
  multi_exit[[i]] <- rbind((Model_exit[[i]])[c(1,2),],
                          p3=p3_multipl_exit[[i]])
  multi_naix[[i]] <- rbind((Model_naix[[i]])[c(1,2),],
                          p3=p3_multipl_naix[[i]])
}

names(multi_exit) <- c("FIV", "ICSI", "FIVICSI", "TOTAL")
names(multi_naix) <- c("FIV", "ICSI", "FIVICSI", "TOTAL")

#####
#PROPOSTA 1#
#####

prop1_exit <- list()
prop1_naix <- list()

for(i in 1:4)
{
  prop1_exit[[i]] <- rbind((Model_exit[[i]])[c(1,2),],
                          p3=(Model_exit[[i]][2,])^(3/2))
  prop1_naix[[i]] <- rbind((Model_naix[[i]])[c(1,2),],
                          p3=(Model_naix[[i]][2,])^(3/2))
}

names(prop1_exit) <- c("FIV", "ICSI", "FIVICSI", "TOTAL")
names(prop1_naix) <- c("FIV", "ICSI", "FIVICSI", "TOTAL")

#####
#PROPOSTA 3#
#####

prop3_exit <- list()
prop3_naix <- list()

for(i in 1:4)
{
  prop3_exit[[i]] <- rbind((Model_exit[[i]])[c(1,2),],
                          p3=(Model_exit[[i]][1,]*Model_exit[[i]][2,]))
  prop3_naix[[i]] <- rbind((Model_naix[[i]])[c(1,2),],
                          p3=(Model_naix[[i]][1,]*Model_naix[[i]][2,]))
}

names(prop3_exit) <- c("FIV", "ICSI", "FIVICSI", "TOTAL")
names(prop3_naix) <- c("FIV", "ICSI", "FIVICSI", "TOTAL")

```

```
#####
# Proves de Bondat de l' ajust #
#####

  Model_exitA <- list()
  Binom_exitA <- list()
additiu_exitA <- list()
  multi_exitA <- list()
  prop1_exitA <- list()
  prop3_exitA <- list()

for(i in 1:length(Model_exit))
{

  Model_exitA[[i]] <- Model_exit[[i]][,-c(4)]
  Binom_exitA[[i]] <- Binom_exit[[i]][,-c(4)]
additiu_exitA[[i]] <- additiu_exit[[i]][,-c(4)]
  multi_exitA[[i]] <- multi_exit[[i]][,-c(4)]
  prop1_exitA[[i]] <- prop1_exit[[i]][,-c(4)]
  prop3_exitA[[i]] <- prop3_exit[[i]][,-c(4)]

}

  Model_naixA <- list()
  Binom_naixA <- list()
additiu_naixA <- list()
  multi_naixA <- list()
  prop1_naixA <- list()
  prop3_naixA <- list()

for(i in 1:length(Model_exit))
{

  Model_naixA[[i]] <- Model_naix[[i]][,-c(4)]
  Binom_naixA[[i]] <- Binom_naix[[i]][,-c(4)]
additiu_naixA[[i]] <- additiu_naix[[i]][,-c(4)]
  multi_naixA[[i]] <- multi_naix[[i]][,-c(4)]
  prop1_naixA[[i]] <- prop1_naix[[i]][,-c(4)]
  prop3_naixA[[i]] <- prop3_naix[[i]][,-c(4)]

}

data_exit_1 <- list(data_exit[[c(1)]][,-1],
                  data_exit[[c(2)]][,-1],
                  data_exit[[c(3)]][,-1],
                  data_exit[[c(4)]][,-1])

data_naix_1 <- list(data_naix[[c(1)]][,-1],
                  data_naix[[c(2)]][,-1],
                  data_naix[[c(3)]][,-1],
                  data_naix[[c(4)]][,-1])

data_exit_1_A <- list();data_naix_1_A <- list()

for(i in 1:length(data_exit_1)){
data_exit_1_A[[i]] <- data_exit_1[[i]][-c(4),]
data_naix_1_A[[i]] <- data_naix_1[[i]][-c(4),]}
```

```

goodness_of_fit3 <- function(pO,pE,data,model)
{
  Obs <- matrix(0,ncol=length(pO),nrow=ncol(pO[[1]]))
  O <- list()
  Esp <- matrix(0,ncol=length(pO),nrow=ncol(pO[[1]]))
  E <- list()
  Res <- matrix(0,ncol=ncol(pO[[1]]),nrow=length(pO))
  Res2 <- matrix(0,ncol=ncol(pO[[1]]),nrow=length(pO))
  probs <- matrix(0,ncol=length(pO),nrow=ncol(pO[[1]]))
  probs1 <- list()

  for(i in 1:length(pO))
  {
    for(j in 1:ncol(pO[[1]]))
    {
      #Funció que calcula les probabilitats:
      prob <- function(p) {
        px_0 <- 1-3*p[1]+3*p[2]-p[3]
        px_1 <- 3*(p[1]-2*p[2]+p[3])
        px_2 <- 3*(p[2]-p[3])
        px_3 <- p[3]

        px <- c(px_0,px_1,px_2,px_3)
        px}

      px_M <- prob(pO[[i]][,j])
      px_alt <- prob(pE[[i]][,j])
      b <- ifelse(px_alt >= 0,1,0)
      b_sum <- sum(b)

      probs[j,] <- px_alt

      if({b_sum==4 &
          (data[[i]][j,3]*px_M[4])!=0 &
          (data[[i]][j,3]*px_alt[4])>=1})
      {
        #Estadístic de contrast:

        O_i <- c(data[[i]][j,3]*px_M)
        E_i <- c(data[[i]][j,3]*px_alt)

        Chi <- sum((O_i-E_i)^2/E_i)
        G <- 2*sum(O_i)*sum(px_M*log(px_M/px_alt))

        if(model=="Binomial"){ Res[i,j] <- 1-pchisq(Chi,2)
          Res2[i,j] <- 1-pchisq(G,2) }

        else{Res[i,j] <- 1-pchisq(Chi,1)
          Res2[i,j] <- 1-pchisq(G,1) }
      }
    }
  }
}

```

```

Obs[j,] <- O_i
Esp[j,] <- E_i

      rownames(Obs) <- c("Fresc","Criopreservats",
                        "Ovodonació","DGP","Total")
      colnames(Obs) <- c("n3_0","n3_1","n3_2","n3_3")

      rownames(Esp) <- c("Fresc","Criopreservats",
                        "Ovodonació","DGP","Total")
      colnames(Esp) <- c("n3_0","n3_1","n3_2","n3_3")

      else{Res[i,j] <- NA
            Res2[i,j] <- NA
            Esp[j,] <- NA
            Obs[j,] <- NA
            probs[j,] <- NA }

}

rownames(probs) <- c("Fresc","Criopreservats",
                   "Ovodonació","DGP","Total")
colnames(probs) <- c("p_03","p_13","p_23","p_33")

probs1[[i]] <- probs
O[[i]] <- Obs
E[[i]] <- Esp}

      names(O) <- c("FIV","ICSI","FIVICSI","TOTAL")
      names(E) <- c("FIV","ICSI","FIVICSI","TOTAL")

rownames(Res) <- c("FIV","ICSI","FIVICSI","TOTAL")
colnames(Res) <- c("Fresc","Criopreservats",
                  "Ovodonació","DGP","Total")

rownames(Res2) <- c("FIV","ICSI","FIVICSI","TOTAL")
colnames(Res2) <- c("Fresc","Criopreservats",
                  "Ovodonació","DGP","Total")

names(probs1) <- c("FIV","ICSI","FIVICSI","TOTAL")

if(sum(is.na(Res))>0 ){b <- "Els NA indiquen que en aquells casos
no s'ha aplicat la prova. Això implica que no s'hagin estimat les
probabilitats d'èxit ni aplicat les proves i obtingut els p-valors."}
else{b <- ""}

Resultats <- list(Res_Chi=Res,
                 Res_G=Res2,
                 Obs=O,
                 Esp=E,
                 probs=probs1,
                 Observació=b)

Resultats}

```

```

#Resultats:

  #Implantacions:

goodness_of_fit3(Model_exitA,Binom_exitA,data_exit_1_A,"Binomial")
goodness_of_fit3(Model_exitA,additiu_exitA,data_exit_1_A,"Additiu")
goodness_of_fit3(Model_exitA,multi_exitA,data_exit_1_A,"Multiplicatiu")
goodness_of_fit3(Model_exitA,prop1_exitA,data_exit_1_A,"Proposta_1")
goodness_of_fit3(Model_exitA,prop3_exitA,data_exit_1_A,"Proposta_3")

  #Naixements:

goodness_of_fit3(Model_naixA,Binom_naixA,data_naix_1_A,"Binomial")
goodness_of_fit3(Model_naixA,additiu_naixA,data_naix_1_A,"Additiu")
goodness_of_fit3(Model_naixA,multi_naixA,data_naix_1_A,"Multiplicatiu")
goodness_of_fit3(Model_naixA,prop1_naixA,data_naix_1_A,"Proposta_1")
goodness_of_fit3(Model_naixA,prop3_naixA,data_naix_1_A,"Proposta_3")

#####
# Simulació #
#####

sim <- function(res,model,simu)
{
  Result_pvals <- matrix(0,ncol=4,nrow=nrow(res$Esp[[1]]))

  for(j in 1:4){
    for(k in 1:nrow(res$Esp[[1]])){

      if(({res$Esp[[j]][k,ncol(res$Esp[[j]])] < 5 &
        is.na(res$Esp[[j]][k,ncol(res$Esp[[j]])]')==FALSE &
        sum(res$Esp[[j]][k,])>30})
    {
      calc <- function(n,a){

        sample_uni <- runif(round(n))
        sample_sim <- NULL

        for(i in 1:n)
        {

          if(sample_uni[i] <= a[1]){sample_sim[i] <- 0}
          else{if ({sample_uni[i] > a[1] &
            sample_uni[i] <= (a[1]+a[2])}){sample_sim[i] <- 1}
            else{if ({sample_uni[i] > (a[1]+a[2]) &
              sample_uni[i] <= (a[1]+a[2]+a[3])}){sample_sim[i] <- 2}
              else{sample_sim[i] <- 3}}}}

          freqs <- table(sample_sim)

          if(length(freqs)==3){freqs <- c(freqs,0)}
          else{freqs <- freqs}

          freqs}
    }
  }
}

```



```

        Result <- NULL
        Chi <- NULL

    for(i in 1:simu){

        Chi[i] <- sum((calc(sum(res$Esp[[j]][k,]),
            res$probs[[j]][k,])-res$Esp[[j]][k,])^2/
            res$Esp[[j]][k,])

            if(model=="Binomial"){p_val <- 1-pchisq(Chi[i],2)}
            else{p_val <- 1-pchisq(Chi[i],1)}

            if(p_val >= 0.05){Result[i] <- 1}
            else{Result[i] <- 0}}

        Result_pvals[k,j] <- sum(Result)/simu}
    else{Result_pvals[k,j] <- NA}}

rownames(Result_pvals) <- c("Fresc","Criopreservats","Ovodonació",
    "DGP","Total")
colnames(Result_pvals) <- c("FIV","ICSI","FIV-ICSI","TOTAL")

Result_pvals}

#Implantacions:

sim(goodness_of_fit3(Model_exitA,Binom_exitA,
data_exit_1_A,"Binomial"),"Binomial",1000)
sim(goodness_of_fit3(Model_exitA,additiu_exitA,
data_exit_1_A,"Additiu"),"Additiu",1000)
sim(goodness_of_fit3(Model_exitA,multi_exitA ,
data_exit_1_A,"Multiplicatiu"),"Multiplicatiu",1000)
sim(goodness_of_fit3(Model_exitA,prop1_exitA,
data_exit_1_A,"Proposta1"),"Proposta1",1000)
sim(goodness_of_fit3(Model_exitA,prop3_exitA,
data_exit_1_A,"Proposta3"),"Proposta3",1000)

#Naixements:

sim(goodness_of_fit3(Model_naixA,Binom_naixA,
data_naix_1_A,"Binomial"),"Binomial",1000)
sim(goodness_of_fit3(Model_naixA,additiu_naixA,
data_naix_1_A,"Additiu"),"Additiu",1000)
sim(goodness_of_fit3(Model_naixA,multi_naixA ,
data_naix_1_A,"Multiplicatiu"),"Multiplicatiu",1000)
sim(goodness_of_fit3(Model_naixA,prop1_naixA,
data_naix_1_A,"Proposta1"),"Proposta1",1000)
sim(goodness_of_fit3(Model_naixA,prop3_naixA,
data_naix_1_A,"Proposta3"),"Proposta3",1000)

```

D.3 Exemple secundari: Europa

```

#Lectura de les dades:

  library(foreign)

#Transferències/Naixements:

data_naix <-read.csv2("C:/Users/USUARIO/Desktop/Dropbox/
                    TFG/Paisos_dades/Paisos_dades.csv", header = TRUE)

#####
#MODEL REAL#
#####

#Funció per calcular les probabilitats:

Real_Paisos <- function(met)
{

  eq_1 <- c((met[1]+2*met[2]+3*met[3]+4*met[4])/met[5],
            -(2*met[2]+6*met[3]+12*met[4])/met[5],
            (3*met[3]+12*met[4])/met[5], (-4*met[4])/met[5])

  eq_2 <- c(0, (met[2]+3*met[3]+6*met[4])/(met[5]-met[1]),
            -(3*met[3]+12*met[4])/(met[5]-met[1]),
            (6*met[4])/(met[5]-met[1]))

  eq_3 <- c(0,0, (met[3]+4*met[4])/(met[3]+met[4]),
            (-4*met[4])/(met[3]+met[4]))

  eq_4 <- c(0,0,0,1)

  B <- matrix(as.numeric(c(eq_1[[1]],eq_1[[2]],eq_1[[3]],
                          eq_1[[4]],eq_2[[1]],eq_2[[2]],eq_2[[3]],
                          eq_2[[4]],eq_3[[1]],eq_3[[2]],eq_3[[3]],
                          eq_3[[4]],eq_4)),ncol=4,nrow=4,byrow=TRUE)

  P <- matrix(as.numeric(c(met[6]/met[5],
                          met[7]/(met[5]-met[1]),
                          met[8]/(met[3]+met[4]),
                          met[9]/met[4])),ncol=1,nrow=4)

  probs_paisos <- solve(B)%*%P
  probs_paisos

}

Real_naix <- matrix(0,nrow=nrow(data_naix),ncol=4)

for(i in 1:nrow(data_naix))
{
  Real_naix[i,] <- Real_Paisos(data_naix[i,-1])
}

```

```

colnames(Real_naix) <- c("p1", "p2", "p3", "p4")
rownames(Real_naix) <- c("R.Txecca", "Finlàndia", "França",
                        "Alemanya", "Grècia", "Hongria",
                        "Islàndia", "Itàlia", "Portugal",
                        "Rússia", "Espanya", "Suècia",
                        "Suïssa", "UK")

#Eliminem 4 dels 14 païssos i ens queda:

#####
# Model Real #
#####

Real_naix1 <- Real_naix[-c(4,7,12,14),]

#####
# Model Binomial #
#####

Binomial_naix1 <- cbind(p1=Real_naix1[,1],
                       p2=(Real_naix1[,1])^2,
                       p3=(Real_naix1[,1])^3,
                       p4=(Real_naix1[,1])^4)

#####
# Model Additiu #
#####

#Càlcul alpha:

alpha_naix <- (Real_naix1[,2]-Real_naix1[,1]^2)/
              (Real_naix1[,1]*(1-Real_naix1[,1]))

#Càlcul de les probabilitats:

p3_addi_naix <- (Real_naix1[,1]^3)*((3*alpha_naix)/
Real_naix1[,1]-3*alpha_naix+1)
p4_addi_naix <- (Real_naix1[,1]^4)*((6*alpha_naix)/
Real_naix1[,1]-6*alpha_naix+1)

additiu_naix1 <- cbind(p1=Real_naix1[,1],
                      p2=Real_naix1[,2],
                      p3=p3_addi_naix,
                      p4=p4_addi_naix)

#####
# Model Multiplicatiu #
#####

#Càlcul p i theta:

theta_naix <- (Real_naix1[,1]-Real_naix1[,2])/
              sqrt((1-2*Real_naix1[,1]+Real_naix1[,2])*
Real_naix1[,2])
p_naix <- Real_naix1[,2]/(1-2*Real_naix1[,1]+2*Real_naix1[,2])

```

```

#Càlcul de les probabilitats:
p3_multi_naix <- (p_naix^3/((1-p_naix)^3+
  3*p_naix*((1-p_naix)^2)*(theta_naix^2)+
  3*(p_naix^2)*(1-p_naix)*(theta_naix^2)+
  p_naix^3))

p4_multi_naix <- (p_naix^4/((1-p_naix)^4+
  4*p_naix*((1-p_naix)^3)*(theta_naix^3)+
  6*(p_naix^2)*((1-p_naix)^2)*(theta_naix^4)+
  4*(p_naix^3)*(1-p_naix)*(theta_naix^3)+
  p_naix^4))

multi_naix1 <- cbind(p1=Real_naix1[,1],p2=Real_naix1[,2],
  p3=p3_multi_naix,p4=p4_multi_naix)

#####
# Proposta 1 #
#####

prop1_naix1 <- cbind(p1=Real_naix1[,1],
  p2=Real_naix1[,2],
  p3=(Real_naix1[,2])^(3/2),
  p4=(Real_naix1[,2])^2)

#####
# Proposta 3 #
#####

#Proposta 3.1:

prop31_naix1 <- cbind(p1=Real_naix1[,1],p2=Real_naix1[,2],
  p3=(Real_naix1[,1]*Real_naix1[,2]),
  p4=(Real_naix1[,1]*Real_naix1[,2])^(4/3))

```

```
#####
# Proves de Bondat de l' ajust #
#####

goodness_of_fit <- function(pO,pE,data,model)

{
  Obs <- matrix(0,ncol=5,nrow=nrow(data))
  Esp <- matrix(0,ncol=5,nrow=nrow(data))
  Res <- matrix(0,ncol=1,nrow=nrow(data))
  Res2 <- matrix(0,ncol=1,nrow=nrow(data))
  probs <- matrix(0,ncol=5,nrow=nrow(data))

  for(j in 1:nrow(pO))
  {
    #Funció que calcula les probabilitats:
    prob <- function(p)
      {
        px_0 <- 1+p[4]-4*p[3]+6*p[2]-4*p[1]
        px_1 <- 4*(p[1]-3*p[2]+3*p[3]-p[4])
        px_2 <- 6*(p[2]-2*p[3]+p[4])
        px_3 <- 4*(p[3]-p[4])
        px_4 <- p[4]

        px <- c(px_0,px_1,px_2,px_3,px_4)
        px
      }

    px_M <- prob(pO[j,])
    a <- ifelse(px_M >= 0,1,0); a_sum <- sum(a)
    px_alt <- prob(pE[j,])
    b <- ifelse(px_alt >= 0,1,0); b_sum <- sum(b)

    probs[j,] <- px_alt

    if({b_sum==5 &
        (data[j,4]*px_alt)[5]>1 &
        (data[j,4]*px_M)[5]!=0})
      {
        #Estadístic de contrast:

        Obs[j,] <- c(data[j,4]*px_M)
        Esp[j,] <- c(data[j,4]*px_alt)

        Chi <- sum((Obs[j,]-Esp[j,])^2/Esp[j,])
        G <- 2*sum(Obs[j,])*sum(px_M*log(px_M/px_alt))

        if(model=="Binomial")
        {
          Res[j,1] <- 1-pchisq(Chi,3)
          Res2[j,1] <- 1-pchisq(G,3)}
      }
  }
}
```

```

    else{Res[j,1] <- 1-pchisq(Chi,2)
        Res2[j,1] <- 1-pchisq(G,2)}
}

else{Res[j,1] <- NA
    Res2[j,1] <- NA
    Obs[j,] <- NA
    Esp[j,] <- NA
    probs[j,] <- NA}

}

rownames(Res) <- c("R.Txecca", "Finlàndia", "França", "Grècia",
                  "Hongria", "Itàlia", "Portugal", "Rússia",
                  "Espanya", "Suïssa")
colnames(Res) <- c("p-valors")

rownames(Res2) <- c("R.Txecca", "Finlàndia", "França", "Grècia",
                  "Hongria", "Itàlia", "Portugal", "Rússia",
                  "Espanya", "Suïssa")
colnames(Res2) <- c("p-valors")

rownames(Obs) <- c("R.Txecca", "Finlàndia", "França", "Grècia",
                  "Hongria", "Itàlia", "Portugal", "Rússia",
                  "Espanya", "Suïssa")
colnames(Obs) <- c("p0", "p1", "p2", "p3", "p4")

rownames(Esp) <- c("R.Txecca", "Finlàndia", "França", "Grècia",
                  "Hongria", "Itàlia", "Portugal", "Rússia",
                  "Espanya", "Suïssa")
colnames(Esp) <- c("p0", "p1", "p2", "p3", "p4")

rownames(probs) <- c("R.Txecca", "Finlàndia", "França", "Grècia",
                  "Hongria", "Itàlia", "Portugal", "Rússia",
                  "Espanya", "Suïssa")
colnames(probs) <- c("p04", "p14", "p24", "p34", "p44")

if(sum(is.na(Res[,1]))==10){a <- "Les freqüències esperades i
observades no compleixen els criteris en cap País.
En aquest cas el model no és adequat per cap cas possible."}
else{a <- ""}
if(sum(is.na(Res[,1]))>0){b <- "Els NA indiquen que en aquells
casos no s'ha aplicat la prova. Això implica que no s'hagin
estimat les probabilitats d'èxit ni aplicat les proves i
obtingut els p-valors."}
else{b <- ""}
Resultats <- list(Chi=round(Res, 8), G=round(Res2, 8),
                 Obs=Obs, Esp=Esp, probs=probs,
                 Observació_1=a, Observació_2=b)

Resultats
}

```

```

#La base de dades:

data_naix1 <- data_naix[-c(4,7,12,14),-1]

#Els resultats de la funció:

goodness_of_fit(Real_naix1,Binomial_naix1,data_naix1,"Binomial")
goodness_of_fit(Real_naix1,additiu_naix1 ,data_naix1,"Additiu")
goodness_of_fit(Real_naix1,multi_naix1,data_naix1,"Multiplicatiu")
goodness_of_fit(Real_naix1,prop1_naix1,data_naix1,"Proposta1")
goodness_of_fit(Real_naix1,prop31_naix1,data_naix1,"Proposta31")

#####
# Simulació #
#####

sim <- function(res,model,simu)
{

Result_pvals <- matrix(0,ncol=1,nrow=nrow(res$Esp))

for(k in 1:nrow(res$Esp)){

  if({res$Esp[k,ncol(res$Esp)] < 5 &
      is.na(res$Esp[k,ncol(res$Esp)])==FALSE &
      sum(res$Esp[k,])>30})
  {
    calc <- function(n,a)
    {
      sample_uni <- runif(round(n))
      sample_sim <- NULL

      for(i in 1:n)
      {

        if(sample_uni[i] <= a[1]){sample_sim[i] <- 0}
        else{if ({sample_uni[i] > a[1] &
                  sample_uni[i] <= (a[1]+a[2])})
              {sample_sim[i] <- 1}
            else{if ({sample_uni[i] > (a[1]+a[2]) &
                  sample_uni[i] <= (a[1]+a[2]+a[3])})
              {sample_sim[i] <- 2}
            else{if ({sample_uni[i] > (a[1]+a[2]+a[3]) &
                  sample_uni[i] <= (a[1]+a[2]+a[3]+a[4])})
              {sample_sim[i] <- 3}
            else{sample_sim[i] <- 4}}}}

      }

    freqs <- table(sample_sim)

    if(length(freqs)==4){freqs <- c(freqs,0)}
    else{freqs <- freqs}

    freqs }
  }
}

```

```

Result <- NULL
Chi <- NULL

for(i in 1:simu)
{
  Chi[i] <- sum((calc(sum(res$Esp[k,]),
    res$probs[k,])-res$Esp[k,])^2/res$Esp[k,])

  if(model=="Binomial"){p_val <- 1-pchisq(Chi[i],2)}
  else{p_val <- 1-pchisq(Chi[i],1)}

  if(p_val >= 0.05){Result[i] <- 1}
  else{Result[i] <- 0}

}

Result_pvals[k,1] <- sum(Result)/simu
}

else{Result_pvals[k,1] <- NA}

}

rownames(Result_pvals) <- c("R.Txeca","Finlàndia",
  "França","Grècia",
  "Hongria","Itàlia",
  "Portugal","Rússia",
  "Espanya","Suïssa")
colnames(Result_pvals) <- c("count")

Result_pvals
}

sim(goodness_of_fit(Real_naix1,additiu_naix1
,data_naix1,"Additiu"),"Additiu",1000)
sim(goodness_of_fit(Real_naix1,prop1_naix1,
  data_naix1,"Proposta1"),"Proposta1",1000)
sim(goodness_of_fit(Real_naix1,prop31_naix1,
  data_naix1,"Proposta31"),"Proposta31",1000)

```


