

Calidad ovocitaria analizada por inteligencia artificial: nuestra experiencia.

Oocyte quality assessment by artificial intelligence: our experience.

Amira Jazmín Aon¹, Vanina Julianelli¹, Jullin Fjeldstad², Natalie Mercuri², Marisa Geller¹, Mariano Lavolpe¹.

¹ In Vitro Buenos Aires, CABA, Argentina.

² Future Fertility™, Toronto, Ontario, Canadá.

Institución donde se realizó el trabajo, localidad y país: In Vitro Buenos Aires, CABA, Argentina.

RESUMEN

Pregunta de estudio: Existe correlación entre la calidad ovocitaria analizada por MAGENTA™ y la tasa de blastulación?

Respuesta resumida: Sí, a mejor calidad ovocitaria evaluada mediante MAGENTA™ mayor tasa de blastulación.

Lo que ya se sabe: Existen diferentes sistemas de clasificación embrionaria basados principalmente en morfología. Pero no ocurre lo mismo para ovocitos. MAGENTA™ es un sistema que permite evaluar cada ovocito con una puntuación para inferir la probabilidad de llegada a blastocisto.

Diseño del estudio: Estudio retrospectivo, comparativo, observacional y transversal. Se analizaron 1115 ovocitos metafase II (MII) (2022 - 2024).

Materiales y Métodos: Se tomaron imágenes de cada ovocito MII (previo al ICSI) y por MAGENTA™ se los clasificó en tiempo real con una puntuación del 1 a 10. Se analizó la tasa de llegada a blastocisto (calidad \leq 3BB). Los grupos establecidos fueron: grupo 1 (0 - 2,5); grupo 2 (2,6 - 5,5), grupo 3 (5,6 - 7,5) y el grupo 4 (7,5

ABSTRACT

Study question: *Is there a correlation between the oocyte quality analyzed by MAGENTA™ and the blastulation rate?*

Summary answer: *Yes, the better quality of MAGENTA™, the higher blastulation rate.*

What is already known: *We have embryonic classifications based on morphology but not a clinical application focused on classifying oocytes morphologically to determine their quality. MAGENTA™ is a system that allows each oocyte to be classified with a score to infer the probability of reaching blastocyst stage.*

Study design: *Retrospective, comparative, transversal, observational study. 1,115 metaphase II (MII) oocytes were analyzed (2022 - 2024).*

Materials and Methods: *Images were taken of each MII oocyte (prior to ICSI) and they were classified in real time using MAGENTA™ with a score from 1 to 10. Blastulation rate was analyzed (quality \leq 3BB). The established groups were: group 1 (0 - 2.5); group 2 (2.6 - 5.5), group 3 (5.6 - 7.5) and group 4 (7.5 - 10). **Statistics:***

- 10). Estadística: ANOVA (t de Welch).

Resultados: existe una diferencia significativa entre la tasa de blastulación del grupo 1 (32%) con respecto al grupo 2 (53%) ($p < 0,0001$). También hay diferencia entre el grupo 2 (53 %) y el grupo 3 (60%) ($p < 0,05$). En cambio no hay diferencias al comparar el grupo 3 (60%) con el grupo 4 (67%) ($p < 0,09$).

Implicancias de los hallazgos: Permite tener una clasificación objetiva de la calidad ovocitaria mediante una puntuación. Esto implica tener información adicional para dar respuesta a los tratamientos.

Limitaciones del estudio: No se considera factor masculino.

Palabras clave: calidad ovocitaria, inteligencia artificial, blastocistos, ovocitos.

ANOVA (Welch's t).

Results: *There is a significant difference between the blastulation rate of group 1 (32%) compared to group 2 (53%) ($p < 0.0001$). There is also a difference between group 2 (53%) and group 3 (60%) ($p < 0.05$). However, there are no differences among group 3 (60%) and 4 (67%) ($p < 0.09$).*

Implications of the findings: *It allows for an objective classification of oocyte quality using a score. This implies having additional information to respond to treatments.*

Limitations of the study: *The male factor is not considered.*

Keywords: *oocyte quality, artificial intelligence, blastocysts, oocytes.*

INTRODUCCIÓN

En la actualidad contamos con diferentes sistemas de clasificación embrionaria basados en morfología (*Gardner y Balaban, 2016*)⁽¹⁾ y con herramientas que utilizan la inteligencia artificial (IA) (Deep Learning) para evaluar la calidad embrionaria (*Bormann et al., 2020; Fernandez et al., 2020; Xi et al., 2021*)⁽²⁻⁴⁾ dada la automatización y estandarización que esta provee. Aunque estas evaluaciones presentan algunas limitaciones, se ha demostrado que tienen cierta eficacia y se han implementado para ayudar en la toma de decisiones y en el asesoramiento de las pacientes (*Coticchio et al., 2021; Letterie y MacDonald, 2020; Siristatidis et al., 2016*)⁽⁵⁻⁷⁾.

Sin embargo, si bien se encuentran descriptos en la bibliografía diferentes dimorfismos de los ovocitos, no contamos aun con una aplicación clínica que esté centrada en clasificarlos morfológicamente para determinar su calidad o potencial reproductivo. No existe un sistema de puntuación visual validado y estandarizado que se utilice en la práctica clínica para evaluarlos, aparte de la determinación de la etapa meiótica. Esto se debe, en parte, a que se hace muy complicado establecer una relación entre la morfología de los ovocitos y los resultados reproductivos cuando no existe un acuerdo sobre cuáles son los marcadores visuales que indiquen maduración citoplasmática ovocitaria, al menos para el ojo humano (*Rienzi et al., 2011*)⁽⁸⁾.

Esto trae como consecuencia limitaciones a la hora de dar información a las pacientes cuando se quiere hablar de calidad ovocitaria. Por lo tanto, adoptar una herramienta que cuente con IA para evaluar calidad ovocitaria y que pueda clasificar a los ovocitos con una puntuación determinada, nos permite a nosotros tener más

información del caso en cuestión y tomar decisiones de una manera más rápida, precisa y objetiva.

MAGENTA™ es una herramienta de IA de análisis de imágenes 2D no invasiva que ofrece una puntuación personalizada de la calidad de cada uno de los ovocitos MII obtenidos luego de la punción ovárica. Se determina que una puntuación MAGENTA™ más alta se asocia con una mayor probabilidad de que el ovocito se desarrolle en blastocisto. Este sistema utiliza un tipo de IA denominada Deep Learning (aprendizaje profundo), que puede utilizarse para reconocer patrones en grandes cantidades de imágenes que son invisibles para el ojo humano. A través de este sólido análisis, la IA ha aprendido que características de la imagen de un ovocito están más relacionadas con la formación de un blastocisto (*N. Mercuri, et al., 2022; Nayot D et al., 2020*)^(9,10).

Con el fin de poder determinar si una herramienta de análisis de imágenes basada en IA, como lo es MAGENTA™, puede clasificar morfológicamente a los ovocitos con una puntuación siendo más alta en aquellos ovocitos que generalmente alcanzan el estadio de blastocisto, nos proponemos a validar este sistema en nuestro laboratorio. Para eso, el objetivo del presente trabajo consiste en determinar si existen diferencias significativas en la tasa de llegada a blastocisto entre los 4 grupos de calidad ovocitaria definidos por Magenta, en pacientes que realizan tratamientos de ICSI.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: estudio retrospectivo, comparativo, observacional, de centro único.

En forma retrospectiva se compararon los resultados de los tratamientos de pacientes con ovocitos propios (promedio

de edad 38 años), y los resultados de los tratamientos de pacientes que recibieron óvulos donados (promedio de edad de los óvulos 26 años) con la puntuación de calidad ovocitaria provista por MAGENTA™ durante el período de Noviembre 2022 hasta Mayo 2024.

Para ello, después de la aspiración folicular, los ovocitos se recuperaron y se lavaron en HTF (Human Tubal Fluid) con tampón HEPES a 37 °C. Una vez recuperados todos los ovocitos, se cultivaron en HTF (Human Tubal Fluid) preequilibrado con tampón de bicarbonato y se incubaron a 37 °C, 7 % de CO2 y 5 % de O2 durante 1 h y 30 minutos en una incubadora de sobremesa. A continuación, los ovocitos se desnudaron en 50 IU/ml de hialuronidasa (Life Global) con pipeteo mecánico. Se tomaron imágenes de 1115 ovocitos maduros en total a través del microscopio óptico invertido después de la desnudación, antes de la ICSI, utilizando el software de captura de imágenes que dispone Future Fertility MAGENTA™. En este, la IA actúa proporcionando una puntuación de calidad ovocitaria (de 0 a 10), suponiendo parámetros de normozoospermia en todos los casos.

Dado que tomar una imagen del ovocito maduro desnudado durante la generación de un informe MAGENTA™ no supone ningún riesgo adicional para los mismos, consideramos que no corresponde solicitar la aprobación del estudio por parte del

Comité de Ética: de manera rutinaria los ovocitos recuperados son revisados bajo un microscopio como parte del proceso de FIV/ICSI, sitio desde donde se toma la fotografía.

Clasificamos la puntuación de calidad ovocitaria en 4 grupos: el grupo 1 corresponde a los ovocitos de mala calidad (puntuación de 0,0 a 2,5); el grupo 2 a los ovocitos de regular calidad (puntuación de 2,6 a 5); el grupo 3 a los de buena calidad (puntuación de 5,1 a 7,5) y el grupo 4 a los ovocitos de muy buena calidad (puntuación de 7,6 a 10) (tabla 1).

Después de la toma de imágenes, los ovocitos fueron microinyectados mediante ICSI en HTF (Human Tubal Fluid) con tampón HEPES a 37 °C con un aumento de x400. Luego de la técnica, los ovocitos se colocaron en una placa de cultivo de 60 mm Ingamed preparada y preequilibrada el día anterior con medio Global Total LP (Life Global) hasta el estadio de blastocisto.

Es importante destacar que se mantuvo la trazabilidad de cada ovocito analizado en el momento del ICSI y del cultivo embrionario, a modo de facilitar la recopilación de los resultados clínicos de los ovocitos estudiados con su respectiva puntuación proporcionada por MAGENTA™.

La variable estadísticamente estudiada hasta el momento fue la tasa de blastulación en todos los casos (se utilizó el sistema de clasificación de Gardner modificado

Tabla 1. Clasificación de calidad ovocitaria por grupo de puntuación MAGENTA™.

Grupo	Puntuación MAGENTA	Calidad ovocitaria	Relevancia
1	0 – 2,5	Mala	3,9
2	2,6 – 5	Regular	4,2
3	5,1 – 7,5	Buena	4,0
4	7,6 – 10	Muy Buena	4,2

para evaluar el desarrollo embrionario), definiéndose blastocisto utilizable como 3BB o mayor en día 5 o 4BB o mayor en día 6 de desarrollo y de calidad adecuada para transferencia, congelación o biopsia.

La comparación de parámetros cuantitativos se realizó mediante Análisis de la Varianza (ANOVA) paramétrica (t de Welch).

RESULTADOS

En una primera instancia los ovocitos se dividieron en dos grupos según el resultado del desarrollo hacia blastocisto. Por un lado se clasifican los ovocitos que lograron desarrollarse a blastocisto (n=622 ovocitos) y por el otro lado los ovocitos que no lograron desarrollarse a blastocisto (n=493 ovocitos). Se observó que el valor promedio de puntuación MAGENTA™ para los ovocitos que llegaron a blastocisto fue de 5,9. Asimismo, para los ovocitos que no llegaron a blastocisto fue de 5. Se compararon ambos valores y se determinó que existe diferencia significativa entre ambas variables estudiadas ($p < 0,0001$; prueba t de Welch) (Gráfico 1).

En una segunda instancia, y como objetivo principal del presente trabajo, se comparó la tasa de llegada a blastocisto en cada uno de los grupos determinados. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tal como se puede observar en el gráfico 2, a medida que aumenta la calidad ovocitaria, según la puntuación del sistema MAGENTA™, aumenta significativamente la tasa de blastulación para el total de los ovocitos analizados entre los distintos grupos estudiados, excepto para los grupos de buena y excelente calidad: se determina que existe una diferencia significativa entre la tasa de blastulación del grupo 1 (32%) con respecto a la tasa de blastulación del grupo 2 (53%) (valor de $p < 0,0001$), y también la diferencia es significativa cuando se compara la tasa de blastulación del grupo 2 (53 %) con respecto a la del grupo 3 (60%) (valor de $p < 0,05$). No así sucede cuando se compara la tasa de desarrollo a blastocisto del grupo 3 (60%) con el grupo 4 (67%) (valor de $p < 0,09$), sin embargo se visualiza un aumento del porcentaje de tasa de blastulación (gráfico 2).

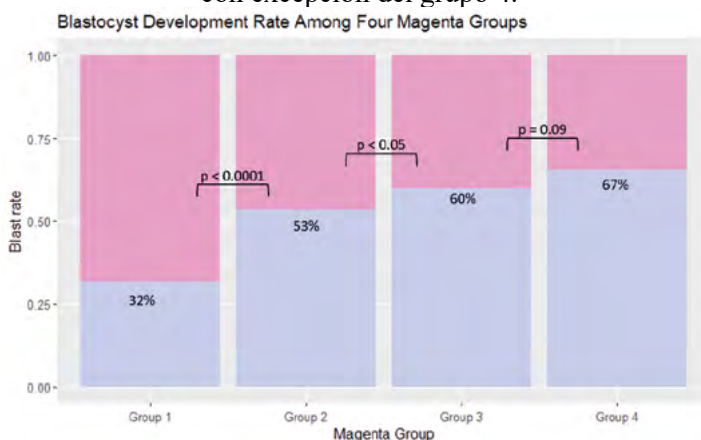
Gráfico 1. Distribución de la puntuación MAGENTA™ por resultado de desarrollo a blastocisto. Los ovocitos que desarrollan a blastocisto presentaron una puntuación MAGENTA™ media significativamente más alta que los ovocitos que no desarrollan a blastocisto.



Tabla 2. Tasa de blastulación por grupo de puntuación MAGENTA™.

Grupo MAGENTA™	No blastocisto (n)	Blastocisto (n)	Tasa de blastulación
Group 1 (0-2.5)	88	41	0.3178295
Group 2 (2.6-5.0)	162	185	0.5331412
Group 3 (5.1-7.5)	157	234	0.5984655
Group 4 (7.6-10)	86	162	0.6652893

Gráfico 2. Comparación entre las tasas de blastulación correspondientes a cada grupo de puntuación MAGENTA™. A medida que aumenta la puntuación del sistema MAGENTA™, aumenta significativamente la tasa de blastulación para los grupos 1, 2 y 3 con excepción del grupo 4.



DISCUSIÓN

Mediante el presente estudio podemos determinar que una herramienta de análisis de imágenes basada en IA, como lo es MAGENTA™, puede clasificar morfológicamente a los ovocitos con una puntuación siendo más alta en aquellos ovocitos que generalmente alcanzan el estadio de blastocisto de manera significativa.

Este logro es relevante dado que en la actualidad no existe una herramienta de evaluación o clasificación estandarizada de los ovocitos maduros para que los embriólogos y los médicos clínicos puedan asesorar a las pacientes sobre sus posibilidades de obtener blastocistos. Un modelo de IA que pueda asociar de manera consistente y precisa una imagen de un ovocito MII con su desarrollo reproductivo

posterior ayudaría al laboratorio de FIV a clasificar objetivamente a los ovocitos de manera tal de abordar esta brecha, y a la vez podría tener varias aplicaciones clínicas (J. Fjeldstad, et al. 2024)⁽¹¹⁾.

En los ciclos de ovodonación compartida, por ejemplo, se podrían preparar cohortes de ovocitos con competencia de desarrollo homogénea, lo que permitiría poder distribuir de manera más equitativa los MII entre las receptoras.

Además, en pacientes con alta respuesta a la estimulación por ejemplo, también se podrían agrupar cohortes equilibradas -en cuanto a calidad- de ovocitos para poder vitrificar un grupo excedente que no se desee fecundar en el momento. Asimismo, podría aplicarse la IA en pacientes con ciertas afecciones, como el síndrome de

ovario poliquístico, donde la producción de ovocitos suele ser alta pero la tasa de embarazo es menor que en otros pacientes con alta respuesta (Weghofer et al., 2007)⁽¹²⁾; aquí el enfoque del tratamiento podría cambiar de la cantidad de ovocitos a la calidad.

Sería valioso, además, evaluar la calidad ovocitaria en pacientes que buscan iniciar tratamientos de reproducción asistida a edades maternas avanzadas, así como en casos donde se hayan presentado fallas completas en la fecundación durante ciclos anteriores, o en aquellos en los que el desarrollo embrionario posterior no logró avanzar de manera favorable⁽¹³⁾. Porque, en este sentido, esta herramienta puede ser de utilidad para determinar qué otros factores influyeron en un ciclo que ha fracasado si la calidad de esos ovocitos determinada por el sistema era buena, para poder optimizarlos en el siguiente ciclo.

Estas posibles aplicaciones, entonces, son direcciones futuras en la investigación para definir mejor la calidad de los ovocitos y sus implicancias en el tratamiento de fertilidad exitoso para una variedad de poblaciones de pacientes (siempre y cuando teniendo en cuenta que están basadas en condiciones de normozoospermia). De todos modos, procuramos destacar que el sistema MAGENTA™ es una herramienta de apoyo en la toma de decisiones, no una herramienta de selección. En resumen, MAGENTA™ proporciona información

individualizada sobre el estado de fertilidad de cada paciente para ayudar a gestionar expectativas de éxito y a planificar futuros tratamientos^(10,13).

CONCLUSIÓN

Se ha podido evaluar y validar la posibilidad de clasificar morfológicamente a los ovocitos con una puntuación siendo más alta en aquellos ovocitos que generalmente alcanzan mejores resultados reproductivos: en la medida que la puntuación aumenta, también lo hace la tasa de blastulación, y es estadísticamente significativa entre los distintos grupos de puntaje. Por lo tanto se podría afirmar que, limitándonos a nuestro centro, esta herramienta de análisis de imágenes basada en IA efectivamente se destaca en predecir el potencial de desarrollo a blastocistos de los ovocitos obtenidos de cada paciente.

AGRADECIMIENTOS

Como autores del presente trabajo queremos expresar nuestro más sentido agradecimiento al equipo de Future Fertility por la colaboración, predisposición y apoyo que nos ha brindado en este proyecto. Su empresa ha demostrado un gran compromiso para con nuestra causa, destacando su profesionalidad y eficiencia, lo que ha sido fundamental para llevar a cabo este trabajo. Apreciamos la confianza que han depositado en nosotros y esperamos poder continuar colaborando en el futuro.

REFERENCIAS

1. Gardner, D.K., Balaban, B., 2016. Assessment of human embryo development using morphological criteria in an era of time-lapse, algorithms and “OMICS”: is looking good still important? *Mol Hum Reprod* 22, 704–718. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw057>
2. Bormann, C.L., Thirumalaraju, P., Kanakasabapathy, M.K., Kandula, H., Souter, I., Dimitriadis, I., Gupta, R., Pooniwala, R., Shafiee, H., 2020. Consistency and objectivity of automated embryo assessments using deep neural networks. *Fertil Steril* 113, 781–787 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.12.004> e1

3. Fernandez, E.I., Ferreira, A.S., Cecílio, M.H.M., Cheles, D.S., de Souza, R.C.M., Nogueira, M.F.G., Rocha, J.C., 2020. Artificial intelligence in the IVF laboratory: overview through the application of different types of algorithms for the classification of reproductive data. *J Assist Reprod Genet* 37, 2359–2376. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01881-9>
4. Xi, Q., Yang, Q., Wang, M., Huang, B., Zhang, B., Li, Z., Liu, S., Yang, L., Zhu, L., Jin, L., 2021. Individualized embryo selection strategy developed by stacking machine learning model for better in vitro fertilization outcomes: an application study. *Reprod Biol Endocrinol* 19, 53. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00734-z>
5. Coticchio, G., Behr, B., Campbell, A., Meseguer, M., Morbeck, D.E., Pisaturo, V., Plancha, C.E., Sakkas, D., Xu, Y., D'Hooghe, T., Cottell, E., Lundin, K., 2021. Fertility technologies and how to optimize laboratory performance to support the shortening of time to birth of a healthy singleton: a Delphi consensus. *J Assist Reprod Genet* 38, 1021–1043. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02077-5>
6. Letterie, G., MacDonald, A., 2020. Artificial intelligence in in vitro fertilization: a computer decision support system for day-to-day management of ovarian stimulation during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 114, 1026–1031. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.006>
7. Siristatidis, C., Vogiatzi, P., Pouliakis, A., Trivella, M., Papantoniou, N., Bettocchi, S., 2016. Predicting IVF Outcome: A Proposed Web-based System Using Artificial Intelligence. *In Vivo* 30, 507–512
8. Rienzi, L., Vajta, G., Ubaldi, F., 2011. Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature. *Hum Reprod Update* 17, 34–45. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq029>
9. N. Mercuri, J. Fjeldstad, A. Krivoi, J. Meriano, D. Nayot. A Non-Invasive, 2-Dimensional (2D) Image Analysis Artificial Intelligence (AI) Tool Scores Mature Oocytes And Correlates With The Quality Of Subsequent Blastocyst Development. ASRM Scientific Congress & Expo 2022. O-191 11:45 AM Wednesday, October 26, 2022. *Fertility & Sterility*, Vol. 118, No. 4, Supplement, E78-79, October 2022.
10. Nayot D, Meriano J, Casper R, Krivoi A. 2020. An oocyte assessment tool using machine learning; Predicting blastocyst development based on a single image of an oocyte. 36th Annual Meeting of ESHRE – Copenhagen. <https://futurefertility.com/wp-content/uploads/2022/11/ESHRE-2020-FF-Oocyte-assessment-tool-using-machine-learning-Predicting-blastocyst-development-based-on-oocyte-image.pdf>.
11. J. Fjeldstad, W. Qi, N. Mercuri, N. Siddique, J. Meriano, A. Krivoi, D. Nayot. An artificial intelligence tool predicts blastocyst development from static images of fresh mature oocytes. *Reproductive BioMedicine Online*. 17 de enero de 2024.
12. Weghofer, A., Munne, S., Chen, S., Barad, D., Gleicher, N., 2007. Lack of association between polycystic ovary syndrome and embryonic aneuploidy. *Fertility and Sterility* 88, 900–905. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.12.018>
13. <https://futurefertility.com/es/resources/como-puedo-utilizar-los-informes-magenta-para-asesorar-a-mis-pacientes-de-fiv-icsi/>

