



VNiVERSiDAD D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



CARINA MARTÍN BONILLA
TRABAJO DE FIN DE MÁSTER 2022
MÁSTER EN REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. OBJETIVOS.....	5
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	5
4. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	5
4.1 OVOCITOS.....	5
4.2 EMBRIONES.....	7
4.3 ESPERMATOZOIDES.....	10
5. DISCUSIÓN.....	12
6. CONCLUSIÓN.....	14
7. BIBLIOGRAFÍA.....	15

RESUMEN

A pesar de que el concepto de inteligencia artificial surgió en los años 90, su uso se ha implantado recientemente. La capacidad de los algoritmos para deducir información a partir de un conjunto de datos e imágenes pueden suponer una mejora de los resultados en los laboratorios de reproducción asistida, incrementando la capacidad de reconocimiento, reduciendo la tasa de error y sustituyendo la clasificación manual por una automatizada. La selección de gametos y embriones de calidad, suponen uno de los factores más importantes a la hora de conseguir la gestación. Muchos de los estudios sobre nuevas tecnologías IA tienen como objetivo la clasificación y evaluación automática de ovocitos, espermatozoides y embriones de calidad, aunque muchos de ellos no generan un modelo lo suficientemente consistente para aplicarlo en la práctica. Para conseguir resultados significativos es importante establecer de manera consensual un modelo de evaluación de estos métodos. A medida que se perfeccione las aplicaciones de la IA, su empleo en las TRA supondrán un gran avance

PALABRAS CLAVE

Inteligencia artificial, reproducción asistida, viabilidad embrionaria, clasificación ovocito, clasificación esperma, predicción FIV

ABREVIATURAS

IA: inteligencia artificial

TRA: terapia de reproducción asistida

ML: machine learning - aprendizaje automatizado

NLP: Natural language processing - procesamiento natural del lenguaje

SVM: support vector machine - soporte de vectores

CNN: convolutional neural network - red neuronal convolucional

RNN: recurrente neural network - red neuronal recurrente

TML: time lapse microscope - microscopio time lapse

ZP: zona pelúcida

PVS: espacio perivitelino

CPM_CC: citoplasma

CCC: células de la corona

BS: blastocisto

ICM: inner cell mass - masa celular interna

BMS: blastocyst morphology - morfología del blastocisto

AUC: area under the curve - área bajo la curva

1.INTRODUCCIÓN

En la terapia de reproducción asistida se llevan a cabo procesos de, entre ellos, fecundación, desarrollo embrionario e implantación, cuyos resultados dependen en gran medida de la selección de espermatozoides y ovocitos de buena calidad, que se encuentren en estado de madurez y sean genéticamente normales. (1) La selección de gametos se basa principalmente en factores morfológicos, pero esta clasificación no asegura que no se empleen ovocitos incompetentes ya que morfológicamente son iguales, incluso los microscopios de mayor calibre son incapaces de detectar posibles fragmentaciones del ADN de los espermatozoides. (2) Adicionalmente, los problemas asociados a la infertilidad son complejos y multifactoriales, como por ejemplo una baja respuesta a la estimulación hormonal, abortos espontáneos, fracasos en la implantación, etc. Para poder enfrentarnos a estos inconvenientes tenemos a nuestra disposición recursos tales como los test genéticos preimplantacionales, la vitrificación de ovocitos, hatching y las mejoras en los sistemas de cultivo, entre otros(1).

En los últimos años, debido al rápido desarrollo que ha experimentado el campo de la medicina, contamos con un cantidad desmesurada de datos, quedando obsoletos los métodos estadísticos convencionales para extrapolar información significativa a partir de estos. Este hecho, en particular, ha facilitado el avance de la aplicación de IA (3), cuya capacidad de generar deducciones a partir de un conjunto de datos, supone una herramienta innovadora (4).

La IA se define como la habilidad de una máquina para reproducir funciones cognitivas, inherentes del ser humano, tales como percibir, razonar, aprender e interactuar (3,5). Pese a que la introducción de este concepto aparece en los años 90, comienza a utilizarse de manera efectiva actualmente, gracias a la evolución de tecnologías básicas para su empleo, como son el desarrollo de algoritmos, el conjunto de datos masivos y el incremento de la capacidad de procesamiento y almacenaje a bajo coste de los ordenadores (1,5).

Actualmente, se aplica IA en muchas de las funciones que se llevan a cabo en un laboratorio de reproducción, como es el caso de la selección de células espermáticas, la evaluación de ovocitos y embriones de calidad y el desarrollo de modelos de predicción sobre los resultados de las TRA. Integrar la IA con un análisis de imagen de calidad

podría incrementar la capacidad de reconocimiento, reducir la tasa de error y sustituir la clasificación manual por una automatizada para la selección de espermatozoides, ovocitos y embriones. (1)

Los métodos de IA más utilizados en el campo de la medicina se dividen en tres categorías: aprendizaje automatizado (ML), procesamiento natural del lenguaje (NLP) y cirugía robótica. En reproducción asistida, la mayoría de los procedimientos se basan en ML, cuyo objetivo principal se enfoca en cómo aprenden los ordenadores a partir de ciertos datos. Se trata de modelos estadísticos y matemáticos; extraen información de un conjunto de datos a partir de algoritmos. Dentro de este tipo de aprendizaje encontramos dos subcategorías: aprendizaje supervisado y aprendizaje no supervisado. (3).

El objetivo del lenguaje supervisado es predecir una respuesta conocida, se enfoca en la clasificación y predicción, seleccionando subgrupos de datos que aporten una mejor descripción. Se utiliza para los análisis de imagen y la predicción de los TRA. Los algoritmos que emplean son: los árboles de decisiones, árboles aleatorios, máquinas de soporte de vectores (SVMs) y clasificador Naïve Bayes. En estos modelos, se puede obtener una estimación aproximada aunque se trabaje con una base de datos limitada (3,6)

Por otro lado, en el lenguaje no supervisado se trata de extraer patrones o subgrupos dentro de un conjunto de datos, sin partir de un resultado conocido. Supone un reto evaluar la información obtenida con este método y en muchas ocasiones es evaluada posteriormente por el lenguaje supervisado. Las redes neuronales consisten en la conexión de varias capas de entrada, capas ocultas y capas de salida, emulando las conexiones neuronales. En el deep learning se trabaja con una mayor cantidad de capas, en las que cada una de ellas utiliza la información obtenida de la anterior, para finalmente predecir, por ejemplo, el resultado de una FIV. Los algoritmos más utilizados son: red neuronal convolucional (CNN) y red neuronal recurrente (RNN) (3,6).

El aprendizaje automatizado requiere un procesamiento informático de gran capacidad para la elevada cantidad de datos con los que se trabaja, siendo necesario el desarrollo

de unidades de procesamiento gráfico así como de hardware y software (3). En el futuro, la inteligencia artificial y el aprendizaje automático pueden suponer una gran innovación, cambiando la percepción que tenemos de la reproducción asistida.

2.OBJETIVO

El objetivo principal de esta revisión sistemática es seleccionar artículos sobre inteligencia artificial aplicada en reproducción humana asistida, para entender cómo funciona y cuál es su utilidad a la hora de aplicarla a los procedimientos que se llevan a cabo en un laboratorio de esta índole, tales como la selección de gametos y embriones de calidad.

3.ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN

Para el desarrollo de este trabajo se realizó una búsqueda de artículos y revisiones en las bases de datos PubMed, Google Scholar y ScienceDirect, mediante la utilización de palabras claves tales como “artificial intelligence”, “assisted reproduction”, “reproductive medicine”, “embryo viability”, “oocyte classification”, “sperm selection”, “fertility”, “prediction FIV”, seleccionando artículos comprendidos en un rango de fecha de publicación de 2016 a 2022. También se han seleccionado artículos incluidos en las referencias de los estudios incluidos en las anteriores revisiones

Semana 6 - 12 : elección de tema y búsqueda de bibliografía

Semana 13 - 19: selección de los artículos más relevantes y análisis de contenido

Semana 20 - 26: estructura y redacción de la memoria

4.SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1 Ovocitos

El año pasado, Targosz et al. (7) llevaron a cabo una comparación de distintos tipos de CNN para la evaluación de la segmentación semántica de los ovocitos. Se considera el estudio más completo, con un tamaño muestral de 60 pacientes, con un rango de edad de 32 ± 10 años y un total de 334 imágenes de ovocitos desnudos destinados a ICSI. Se analizaron 5 áreas del ovocito: el citoplasma, el primer cuerpo polar, la zona pelúcida, el espacio perivitelino, las células de la granulosa que no fueron eliminadas y las células del cúmulo o corona.

El procedimiento consistió en proporcionar una imagen del ovocito a la red neuronal, para que la clasifique en un grupo en función a su calidad, en base a un aprendizaje previo de reconocimiento y segmentación del embrión, asegurando que la red neuronal es capaz de entender el contenido de la imagen. Se identificaron hasta 13 áreas de interés de las diferentes etapas de desarrollo. Para comprender mejor los resultados, llevaron a cabo una comparación de la segmentación evaluada por un embriólogo experimentado, observando muy pocas diferencias con respecto a los resultados dados por el modelo (Tabla 1). Las distintas áreas estudiadas en cada etapa del desarrollo fueron correctamente clasificadas (89.9% ZP, 83.4% PVS, 95.9% CPM_CC y 85.9% CCC).

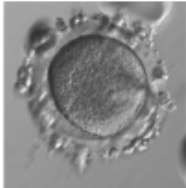
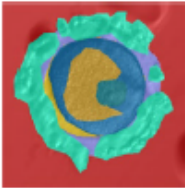
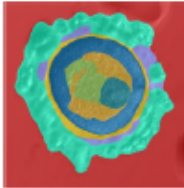

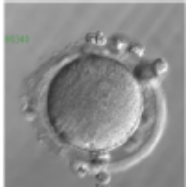




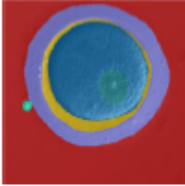
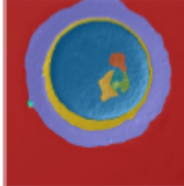
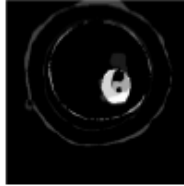
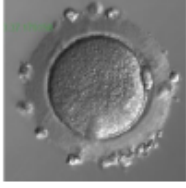
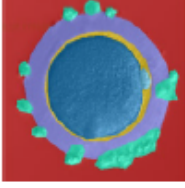
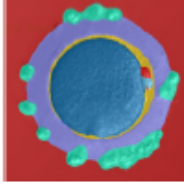

No.	Oocyte image	Expert reference segmentation	DNN segmentation	Differences between expert and DNN segmentation outcomes
1 (PI, patient No. 52)				
2 (MII, patient No. 64)				
3 (PI, patient No. 30)				
4 (MII, patient No. 169)				

Tabla 1. Tomado de Targosz et al. Resultados de la segmentación semántica de los ovocitos, obtenidos por el modelo en desarrollo, a manos de un embriólogo y finalmente la comparación de ambas.

4.2 Embriones

Actualmente, la aplicación de AI cuando se trabaja con embriones puede dividirse en tres grupos: la anotación automática para el desarrollo embrionario (TLM), clasificación embrionaria - generalmente en el estado de blastocisto - y selección embrionaria para la implantación. (8) Sin embargo, el objetivo siempre es el mismo, identificar y evaluar las características que hacen que un embrión sea óptimo

El empleo de TLM en embriología ha aumentado la precisión en la evaluación del tiempo de división celular y ha permitido la posibilidad de detectar características distintivas de un desarrollo embrionario normal o anormal. Algunos de los ejemplos de sistemas TLM comerciales son el EmbryoScope (Vitrolife), Geri (Genera Biomedix) y ESCO. El timelapse es ampliamente utilizado para la evaluación de la calidad embrionaria, sin embargo aún depende del operador, por lo que requiere de un desarrollo enfocado a la completa automatización. (8)

Feyeux et al. (9) desarrollaron en el año 2020 un software, nombrado como Kinetembryo para la anotación automática de los parámetros morfocinéticos del embrión obtenidos de incubadoras time lapse. Los embriones seleccionados proceden de ICSI y fueron incubados en Embryoscope, en un periodo de tiempo entre el 2011 y el 2017. El único criterio de selección de los videos fue una mayor duración de 60h.

El método de trabajo consistió en dos procesos: un primer proceso de extracción de datos y, seguidamente el proceso de anotación automática. Para el primer paso, el software Kinetembryo reconoce caracteres visuales y extrae imágenes al momento de cada etapa durante el desarrollo del embrión. A partir de estas, se mide automáticamente la región de interés mediante la técnica transformada de Hough. Posteriormente, la anotación consiste en la clasificación de las distintas etapas de desarrollo, desde las primeras divisiones de blastómeras, la fase de mórula, y la formación completa de blastocisto expandido. Se generó una curva de variación del grey-level a lo largo del tiempo, monitorizando las regiones de interés del embrión. (**Fig 1**).

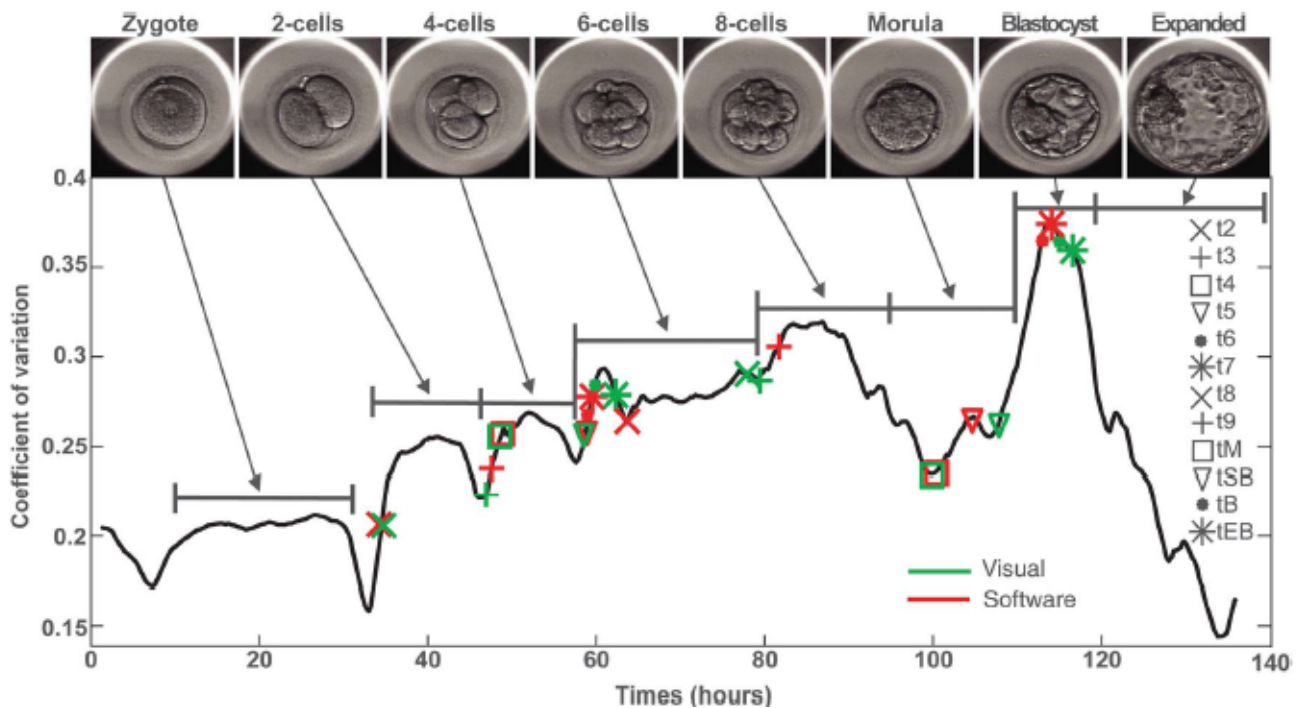


Figura 1. Tomado de Fejeux et al. Representación de la evolución del coeficiente de variación de grey level durante el desarrollo del embrión desde la fecundación hasta el estado de blastocisto. (40 x)

Para evaluar la capacidad del método y software propuestos, se compararon las anotaciones llevadas a cabo manualmente por embriólogos con la respuesta automática de Kinetembryo para los mismos videos. Al comparar los dos métodos de anotación, se obtuvo una correlación significativa de $R^2 = 0.92$, confirmando la utilidad de la herramienta propuesta, cuyo análisis de imagen y variación de grey level ofrece una rápida descripción de los parámetros morfocinéticos del embrión.

Existe un gran cantidad de sistemas de clasificación del embrión, generalmente enfocados en el estado de blastocisto, ya que presenta una relación significativa con la tasa de implantación. A pesar de que el sistema de Gardner sea el más utilizado, con frecuencia aparecen variaciones. Estos sistemas utilizan mayoritariamente una combinación de números y letras, siendo más conveniente la utilización de valores numéricos. (10)

Qiansheng Zhan et all. (10) llevaron a cabo un estudio en el año 2020 cuyo objetivo consistía en convertir la calificación de los blastocitos (BS) en una escala numérica. La metodología no invasiva para la selección de los embriones consiste en la evaluación

morfológica del embrión durante la etapa de blastocisto, en la cual se puede utilizar un microscopio de time-lapse (TLM).

A la hora de desarrollar una clasificación para la calidad de los blastocistos, trabajar con el grado de expansión, el desarrollo de la masa celular interna (ICM) y trofoectodermo supone un desafío. En este trabajo se propuso una metodología para convertir el ranking del estado de desarrollo del blastocisto (en el día +5/+6) en una escala numérica, el cual puede ser útil para predecir el potencial de implantación. Se añadieron valores numéricos a una variación de la clasificación de Gardner.

El muestreo se realizó del año 2011 al 2017, obteniendo una cantidad de 5.653 blastocistos, la mayoría de ellos fueron evaluados por embriólogos con más de 20 años de experiencia, definiendo 4 grupos basándose en la similitudes de su porcentaje de implantación y presencia de latido fetal, con un valor = 1 aquellos que tienen el mayor porcentaje y un valor = 4 aquellos con el menor porcentaje. A los blastocistos no cavitados o en estado de mórula se les dió el valor de 5. La puntuación para clasificar la morfología del blastocisto (BMS) es la suma de los valores dados a la expansión, la masa celular interna y el trofoectodermo. La puntuación total para clasificar la calidad del blastocisto se obtiene integrando el BMS con el día de transferencia del blastocisto, generando una clasificación de 3 grupos: bueno ($3 < BS < 5$), imparcial ($6 < BS < 9$) y pobre ($10 < BS < 14$).

Para seleccionar embriones de calidad para la implantación, las herramientas de AI deben de ser capaces de predecir la tasa de gestación para cada uno de ellos. Para conseguir esto, Loewke et al. (11) introdujo un nuevo modelo para clasificar los embriones en estado de blastocisto aplicando deep learning. Para el desarrollo se llevaron a cabo una serie de análisis, tales como: comparativa de la precisión de los modelos de AI frente a una clasificación manual de la morfología, incluyendo la mejora en la previsión de la tasa de embarazos, ejemplos de posibles sesgos y como se trataron, el análisis de cómo define el modelo AI un embrión de calidad y cómo se relaciona con la sensibilidad del plano focal, evidencias de que el modelo de AI se centra en características significativas del embrión y un análisis de la relación entre las puntuaciones del modelo con la tasa de embarazos.

Se obtuvieron un total de 5.923 imágenes de blastocistos fecundados por FIV en 11 clínicas diferentes entre el 2015 y el 2020, cada una de ellas utilizando microscopio invertido, estereomicroscopios o incubadoras de time-lapse, en el día 5, 6 o 7, asociado a sus resultados clínicos de embarazo, determinados por el latido fetal en la semanas 6-8. Dentro de la categoría de positivos se encuentran aquellos embriones que resultaron en embarazo mientras que en la categoría de negativos se encuentran los que no. Los embriones no transferidos debido a aneuploidías se añadieron a la categoría de negativos.

Se utilizó el área bajo la curva (AUC) la cual mide la precisión del modelo para clasificar un embrión con resultado positivo sobre uno negativo. Los resultados del AUC para el modelo que desarrollaron superó el AUC de la clasificación manual de embriones, en cuanto a la habilidad de seleccionar un conjunto de embriones procedentes de un grupo extenso y diverso de pacientes. Sin embargo, esto no garantiza que el modelo suponga una mejora individualizada por paciente. Para abordar este problema, aplicaron esta metodología en un panel virtual de pacientes. Entender cómo funciona el modelo AI fue un punto importante a tratar. Mediante un reconocimiento visual, los embriones de mejor calidad fueron aquellos con mayor porcentaje de expansión, una masa celular interna compacta y un trofoectodermo simétrico. Por otro lado, aquellos con una alta tasa de fragmentación y células aglutinadas fueron definidos como de peor calidad, coincidiendo con los parámetros que se analizan en la clasificación manual. Los resultados obtenidos mediante el AUC, el panel virtual y el examen visual demostraron que el modelo AI fue capaz de asimilar los parámetros adecuados para una clasificación eficiente del embrión.

4.3 Espermatozoides

Para el desarrollo de un embrión viable, la selección de esperma genética y morfológicamente normal, es tan crucial como la selección de ovocitos factibles. La posibilidad de monitorizar las alteraciones en la motilidad espermática, supone una gran herramienta para entender el impacto en el desarrollo de una fertilización normal. Actualmente, el sistema de AI que se utiliza es el análisis de esperma asistido por ordenador (CASA), informando sobre el porcentaje de movilidad y los parámetros cinemáticos de una muestra de esperma e identificando subgrupos tales como esperma progresivo o hiperactivado. (12)

Godtson et al. (12) emplearon métodos de aprendizaje automatizado para desarrollar las primeras directrices CASA para clasificar los patrones de movilidad en el esperma humano durante la capacitación tras eliminar el plasma seminal. Se basaron en criterios definidos en estudios anteriores en muestras de ratón para desarrollar su propio modelo de CASAnova. (13)

Evaluaron en distintos periodos de tiempo muestras seminales procedentes de 26 individuos para determinar el momento con mayor diversidad de patrones de movimiento. Pasadas 3 horas de incubación, tras ser capacitadas, la movilidad de las muestras se clasificaron visualmente para establecer los parámetros del modelo, obteniendo movimientos progresivos, intermedios, hiperactivados, lentos o poco móviles. Se generó un gráfico de dispersión multidimensional (Fig 2) para mostrar la distribución del esperma en cada uno de los cinco grupos así como la cantidad total de cada uno y su porcentaje de movilidad. Para determinar la sensibilidad del modelo, aplicaron el método en muestras incubadas en paralelo, en condiciones de capacitación y no capacitación. Los patrones de movimiento intermedios e hiperactivados no aparecen cuando el esperma es incubado no es capacitado.

Atendiendo a las normas de la organización mundial de la salud, cuando se seleccionan espermatozoides para el método ICSI se tienen en cuenta criterios morfológicamente visuales, tales como forma y tamaño de la cabeza y cola, y forma de la pieza intermedia, sin embargo no se tiene en cuenta la calidad de su material genético. Para poder determinar cuantitativamente la integridad del ADN del espermatozoide, se emplean pruebas tales como ensayos sobre la estructura de la cromatina (SCSA), test naranja de acridina (AO) y electroforesis celular, los cuales aportan información cuantitativa sobre la fertilidad masculina. (14,15)

McCallum et all. (14) desarrollaron un método de deep learning para seleccionar espermatozoides con las mejores características utilizando imágenes previamente etiquetadas y tomadas con microscopio de campo brillante. El procedimiento consistió en capacitar un CNN para predecir la calidad espermática utilizando el índice de

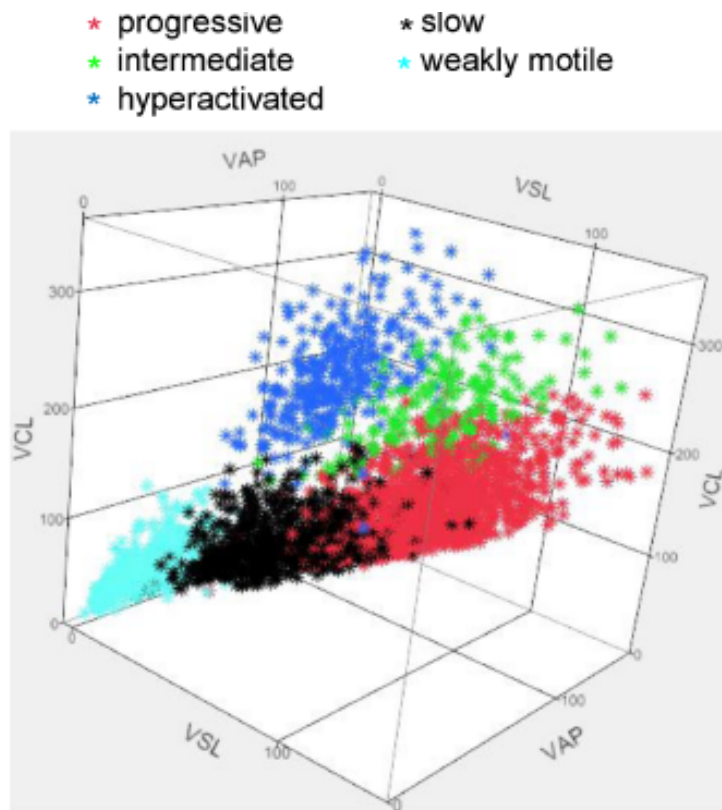


Figura 2. Tomado de Godtson et al. Gráfico de dispersión multidimensional de los grupos definidos en función a sus parámetros cinemáticos. Velocidad con movimiento normal (VAP), Velocidad lineal (VSL) y velocidad curvilínea (VCL). El espermatozoides progresivo se sitúa en la parte superior; el intermediario se sitúa en el centro-derecho mientras que el hiperestimulado en el punto central de dispersión. El espermatozoides lento y poco móvil se encuentran en la parte baja central y centro-izquierdo.

fragmentación del ADN, a menor índice de este, mayor será la calidad. Utilizaron más de 1.000 imágenes de espermatozoides individuales con una integridad conocida. Consiguieron un modelo capaz de distinguir espermatozoides con una alta integridad de ADN, demostrando la correlación de la calidad del material hereditario con las imágenes empleadas. A pesar de que las imágenes proceden de sólo 6 pacientes, este trabajo expone la capacidad del modelo para predecir la calidad espermática, sin embargo, para poder aplicar este método en clínicas de reproducción, se requiere de un estudio a mayor escala.

5. DISCUSIÓN

En los últimos años, la presencia de la inteligencia artificial en la reproducción humana asistida ha aumentado considerablemente. Muchas de las mejoras en los sistemas de IA

se deben a la gran cantidad de datos e información disponible sobre medicina reproductiva, por lo que se mantiene en un avance continuo. Los software en desarrollo aportan grandes beneficios a la hora de tratar problemas de fertilidad, consiguiendo un mayor rendimiento en los centros de reproducción asistida. Pueden aplicarse durante todo el proceso, desde el primer contacto con el paciente hasta la consecuente gestación. Sin embargo, uno de los inconvenientes en estas circunstancias, consiste en los mecanismos de protección de datos de los software actuales. (5) Además, emplear estos métodos requiere un elevado coste y supone un problema ético, a la hora de asignar la toma de decisiones a una máquina. (1)

Recientemente, muchos estudios garantizan las ventajas de aplicar IA para analizar automáticamente imágenes o vídeos de embriones, cuya metodología consiste en categorizar los embriones en función a su potencial de implante o bien en predecir la probabilidad de gestación por cada embrión. Sin embargo, la manera de evaluar los resultados de estos estudios es inconsistente. (16)

Este tipo de estudios presentan un inconveniente añadido; la gran cantidad de imágenes mal etiquetadas. En el trabajo de Loewke et all. (11) se observan algunos embriones euploides transferidos con fallos de implantación. Esto se debe a que algunos de los embriones aneuploides fueron mal diagnosticados o son aneuploides pero capaces de dar como resultado embarazo clínico y otros embriones pueden presentar aneuploidía segmentaria pero no estar identificados como tales. Llegan a la siguiente conclusión; los casos de embriones aneuploides aportan más fiabilidad al modelo en comparación a los embriones euploides transferidos con un resultado negativo.

Otro problema con el que tuvieron que lidiar a la hora de clasificar embriones mediante imágenes, radicó en la variación de los resultados dependiendo del plano en el que se toman. La mayor puntuación se consigue cuando la masa celular interna se encuentra totalmente enfocada, mientras que la menor puntuación se da cuando esta ICM no es visible. Por lo que se requiere de una mejora en la homogeneización de la toma de imágenes, para conseguir unos resultados significativos.

Cuando se evalúa la utilidad de la tecnología IA, se comete el error de comparar la precisión de un modelo sin tener en cuenta el contexto a partir del cual se ha

desarrollado (variabilidad de los pacientes, datos no balanceados, características de cada estudio, etc) (18) Como problema añadido, recientemente muchas de las publicaciones se centran en la competitividad y comercialización, sin aportar mejoras metodológicas en la IA. (4) Esto refleja que para poder aplicar estas herramientas de manera viable en clínicas de reproducción, se ha de llegar a un consenso en cuanto a las directrices para el desarrollo y evaluación de los presentes y futuros modelos.

Kragh y Karstoft (16) corroboran esta premisa en una revisión que llevaron a cabo en 2021 sobre cómo evaluar y comparar métodos de AI en selección embrionaria. Afirman que los embriones de distinta procedencia no pueden ser comparados de manera significativa; la manera apropiada de llevar a cabo una comparación válida consiste en un conjunto de análisis del mismo grupo de datos. Incluso en este caso, aparecen sesgos de selección cuando se comparan prácticas actuales y futuras sobre los embriones transferidos en un estudio de cohorte. Llegan a la conclusión de que para validar los modelos de AI en un contexto clínico y demostrar una mejora en comparación a las prácticas actuales, se requiere de ensayos aleatorios controlados.

La incapacidad para evaluar las cualidades intrínsecas del espermatozoide suponen un problema durante el desarrollo de un método fidedigno para la selección en FIV. El mejor procedimiento para la selección debe ser no invasivo y económico, permitiendo la identificación de los espermatozoides de mayor calidad, mejorando la tasa de embarazos y natalidad.(17). La movilidad de los espermatozoides está asociada a su capacidad de fecundación, por lo que si esta se ve alterada puede acarrear problemas de fertilidad masculina, que puede no ser identificado utilizando los métodos tradicionales de análisis de esperma. Los modelos como CASA permiten evaluar los patrones de movilidad de manera automática. (12) Otro parámetro a tener en cuenta se basa en la integridad del ADN de los espermatozoides. Aplicando modelos de deep learning, que permiten la diferenciación de espermatozoides de calidad en función al índice de fragmentación de ADN, con los métodos actuales de selección, incrementamos la información de la que disponemos a la hora de elegir. (14)

6. CONCLUSIÓN

Desde hace unos años la inteligencia artificial se ha vuelto una herramienta de uso cotidiano, existiendo modelos aplicables a la reproducción asistida. A pesar de que en

algunos hospitales y clínicas privadas cuentan con esta maquinaria, generalmente tecnología de time - lapse, aún no se han explotado al máximo las capacidades y beneficios que podrían aportar muchas de estas metodologías. Esto es debido a la falta de consistencia en muchos de los estudios, en los cuáles no se obtienen resultados significativos, los tamaños muestrales son insuficientes, los datos no están balanceados y no existen premisas a la hora de evaluar los modelos. Es por ello que muchos se encuentran en fase experimental. Equipar un laboratorio con este tipo de maquinaria, supone un gran coste económico inicial.

Una vez superados los obstáculos que supone el uso de estas tecnologías, las posibilidades que ofrece la inteligencia artificial podrían cambiar la dinámica de trabajo en un laboratorio de reproducción. Sin delegar la toma de decisiones, el embriólogo podría beneficiarse de la información añadida que generan estos modelos, especialmente sobre la clasificación y calidad de los gametos y embriones. Es por ello que la integración de la inteligencia artificial con los tratamientos de reproducción asistida, supondría una mejora en los resultados, traducándose en un posible aumento de la tasa de gestación.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Dalal RJ, Gupta S, Mishra AP. Artificial Intelligence in Assisted Reproductive Technology: Present and Future. *Int J Infertil Fetal Med* 2020;11(3):61–64.
- 2.- Dimitriadis I, Zaninovic N, Badiola AC, Bormann CL. Artificial intelligence in the embryology laboratory: a review. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2022;44(3):435–48
- 3.- Wang R, Pan W, Jin L, Li Y, Geng Y, Gao C, et al. Artificial intelligence in reproductive medicine. *J Reprod Fertil* [Internet]. 2019;158(4):R139–54.
- 4.- Curchoe CL, Malmsten J, Bormann C, Shafiee H, Flores-Saiffe Farias A, Mendizabal G, et al. Predictive modeling in reproductive medicine: Where will the future of artificial intelligence research take us? *Fertil Steril* [Internet]. 2020;114(5):934–40.
- 5.- Raimundo JM, Cabrita P. Artificial intelligence at assisted reproductive technology. *Procedia Comput Sci* [Internet]. 2021;181:442–7.
- 6.- Deo RC. Machine learning in medicine. *Circulation* [Internet]. 2015;132(20):1920–30
- 7.- Targosz A, Przystalka P, Wiaderkiewicz R, Mrugacz G. Semantic segmentation of human oocyte images using deep neural networks. *Biomed Eng Online* [Internet]. 2021;20(1):40.
- 8.- Zaninovic N, Rosenwaks Z. Artificial intelligence in human in vitro fertilization and embryology. *Fertil Steril* [Internet]. 2020;114(5):914–20.

- 9.- Feyeux M, Reignier A, Mocaer M, Lammers J, Meistermann D, Barrière P, et al. Development of automated annotation software for human embryo morphokinetics. *Hum Reprod* [Internet]. 2020;35(3):557–64
- 10.- Zhan Q, Sierra ET, Malmsten J, Ye Z, Rosenwaks Z, Zaninovic N. Blastocyst score, a blastocyst quality ranking tool, is a predictor of blastocyst ploidy and implantation potential. *F S Rep* [Internet]. 2020;1(2):133–41
- 11.- Loewke K, Cho JH, Brumar CD, Maeder-York P, Barash O, Malmsten JE, et al. Characterization of an artificial intelligence model for ranking static images of blastocyst stage embryos. *Fertil Steril* [Internet]. 2022;117(3):528–35
- 12.- Goodson SG, White S, Stevans AM, Bhat S, Kao C-Y, Jaworski S, et al. CASAnova: a multiclass support vector machine model for the classification of human sperm motility patterns. *Biology of reproduction* [Internet]. 2017;97(5):698–708.
- 13.- Goodson SG, Zhang Z, Tsuruta JK, Wang W, O'brien DA. Classification of mouse sperm motility patterns using an automated multiclass support vector machines models *Biol Reprod* 2011; 84:1207–1215.
- 14.- McCallum C, Riordon J, Wang Y, Kong T, You JB, Sanner S, et al. Deep learning-based selection of human sperm with high DNA integrity. *Commun Biol* [Internet]. 2019;2(1):250
- 15.- Evenson, D. P. The Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA®) and other sperm DNA fragmentation tests for evaluation of sperm nuclear DNA integrity as related to fertility. *Anim. Reprod. Sci.* 169, 56–75 (2016).
- 16., Kragh MF, Karstoft H. Embryo selection with artificial intelligence: how to evaluate and compare methods? *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2021;38(7):1675–89.
- 17.- Pedrosa ML, Furtado MH, Ferreira MCF, Carneiro MM. Sperm selection in IVF: the long and winding road from bench to bedside. *JBRA Assist Reprod* [Internet]. 2020;24(3):332–9
- 18.- VerMilyea M, Hall JMM, Diakiw SM, Johnston A, Nguyen T, Perugini D, et al. Development of an artificial intelligence-based assessment model for prediction of embryo viability using static images captured by optical light microscopy during IVF. *Hum Reprod* [Internet]. 2020;35(4):770–84