

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 482**

51 Int. Cl.:

**A61B 8/12** (2006.01)

**A61B 8/08** (2006.01)

**G06F 19/00** (2011.01)

**G06T 7/00** (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2014 PCT/IB2014/001915**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015 WO15044751**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2014 E 14796545 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 3048981**

54 Título: **Aparato y procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes de ultrasonido tridimensionales para predecir la edad ovárica de una mujer y, equipo de ultrasonido de diagnóstico correspondiente**

30 Prioridad:  
**25.09.2013 IT CZ20130017**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.12.2017**

73 Titular/es:  
**OVAGE S.R.L. (100.0%)  
Via Pertini 1  
88056 Tiriolo (CZ), IT**

72 Inventor/es:  
**LICO, DANIELA;  
VENTURELLA, ROBERTA y  
SARICA, ALESSIA**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 645 482 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Aparato y procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes de ultrasonido tridimensionales para predecir la edad ovárica de una mujer y, equipo de ultrasonido de diagnóstico correspondiente

5 "Aparato y procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes de ultrasonidos tridimensionales para predecir la edad ovárica de la mujer y, equipo de ultrasonido de diagnóstico correspondiente"

La presente invención se refiere a un aparato y procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes de ultrasonidos tridimensionales para predecir la edad ovárica de la mujer y, equipo de ultrasonido de diagnóstico correspondiente.

10 Como es bien sabido, la edad ovárica o reserva ovárica, se define como el grupo folicular restante en los ovarios de la mujer en un momento particular de su vida. En particular, la reserva ovárica describe dos aspectos relacionados estrechamente entre sí: la cantidad y la calidad de los ovocitos. Los ovocitos se forman solo durante la vida fetal y en la vigésima semana de vida intrauterina el grupo folicular ya está completamente formado. Desde ese momento, los folículos comienzan un proceso de deterioro inexorable y progresivo. Al nacer, muchos ovocitos ya han sufrido apoptosis o muerte celular y, los folículos primordiales están presentes en números comprendidos entre 700.000 y 1 millón. Este número representa la reserva ovárica de cada mujer, al nacer. Fisiológicamente existe una reducción gradual en el número de folículos primordiales debido a fenómenos degenerativos que determinan la atresia. En mujeres adultas, la tasa de consumo de folículos no es constante, pero se acelera con la edad. Por lo tanto, solo el 12 % de los activos foliculares presentes al nacer permanece en el ovario ya cuando las mujeres alcanzan los 30 años de edad y, solo el 3 % cuando las mujeres alcanzan los 40 años de edad.

20 También se sabe, sin embargo, que el proceso de envejecimiento normal de la reproducción varía mucho entre las mujeres. Algunas mujeres, de hecho, permanecen fértiles durante mucho tiempo, incluso hasta la quinta década de sus vidas, mientras que, a menudo, otras pierden la fertilidad natural ya en la mitad de la tercera década de sus vidas. La variabilidad individual depende de la edad de manifestación de la menopausia, normalmente a los 51 años, pero posiblemente entre 40 y 60 años de las mujeres. Aproximadamente el 10 % alcanzan posiblemente la menopausia a la edad de 45 años.

30 Durante las pasadas dos décadas, la posibilidad de una predicción precisa de la edad de manifestación de la menopausia ha despertado mucho interés. Hoy en día, muchas mujeres posponen su embarazo debido a razones sociales y económicas, con considerable ansiedad e incertidumbre acerca de la cantidad de tiempo que queda antes de llegar a la menopausia. La predicción de la edad de la llegada de la menopausia podría ayudar ciertamente a aquellas mujeres a tomar una decisión razonable respecto a su planificación familiar. Todavía, desde el punto de vista ginecológico, conocer la edad de manifestación de la menopausia tiene implicaciones clínicas importantes en términos de indicaciones quirúrgicas y bienestar de las mujeres. De hecho, existen muchas enfermedades ginecológicas benignas para las cuales la menopausia es una cura natural, tal como un ejemplo en el caso de las mujeres que tienen fibromas uterinos, viéndose la calidad de su vida, a menudo, deteriorada debido a que el sangrado uterino anormal y flujos menstruales extremadamente abundantes provocan a menudo anemia. Para todas estas mujeres, la menopausia es el momento de sus vidas reproductivas en que los síntomas cesan de manera natural. Sin embargo, como no es posible predecir la llegada de esta fase, hoy casi todos los pacientes se someten a cirugía de destrucción, incluyendo la eliminación del útero, con un impacto económico notable en el Servicio Nacional de Salud y, no menos, en la propia vida de la mujer.

40 Se han realizado varios intentos hasta ahora para predecir la edad de la menopausia y para evaluar el estado de la reserva ovárica. A pesar de los cambios sutiles en la regulación endocrina de la función ovárica con el avance de la edad, sin embargo, la mayoría de los indicadores individuales estudiados hasta ahora no han probado ser clínicamente útiles para la predicción de la menopausia. El más importante de estos indicadores es el envejecimiento cronológico que se refiere al envejecimiento reproductivo en relación con los cambios en la función ovárica. La reducción en el número de folículos coincide con una reducción en la calidad de los ovocitos, debido al cambio gradual en la regularidad del ciclo menstrual y a la fertilidad mensual, que evoluciona inevitablemente a la menopausia con el tiempo. Además, aparte del envejecimiento reproductivo femenino normal, existen grandes variaciones individuales en la edad de ocurrencia de las variaciones en los eventos reproductivos. Aunque la edad cronológica es el factor más importante para predecir la respuesta fisiológica del ovario a la acción exógena y endógena de la hormona foliculoestimulante (FSH), tanto los factores ambientales como los factores genéticos contribuyen al envejecimiento biológico del ovario y, por esta razón, muy a menudo la edad cronológica y la edad biológico no son equivalentes. Entre los factores genéticos, los que permiten determinar a qué edad llegará la menopausia, los más importantes son el tamaño del conjunto inicial de ovocitos, la proporción de los ovocitos que experimentan atresia o la muerte celular programada y, la tasa de iniciación del crecimiento folicular. Esto también ha sugerido que algunos polimorfismos de algunos nucleótidos individuales influyen en la receptividad a las gonadotropinas y al envejecimiento ovárico. En particular, los factores ambientales tales como la dieta, fumar cigarrillos, los regímenes de quimioterapia o radioterapia, la cirugía del endometrio o la ovárica también pueden acortar la vida del ovario de una mujer. Aunque la pérdida continua de folículos podría reconocerse solo como una etapa avanzada por la irregularidad del ciclo, se han descubierto marcadores endocrinos y ultrasonográficos en la última década, que podrían expresar de manera más precisa la disminución del número de folículos en un largo

periodo de tiempo. Entre los diversos parámetros endocrinológicos, el más ampliamente estudiado y usado en la práctica clínica son la hormona foliculoestimulante (FSH), el estradiol (E2) y la hormona antimülleriana (AMH).

En particular, la FSH basal, estudiada mucho durante los últimos años, es el marcador más indirecto de la reserva ovárica. Los niveles de FSH aumentan con la edad, debido a la reducción de la retroalimentación negativa en la liberación de FSH desde la pituitaria. Para excluir la posibilidad de que factores de confusión, tales como los niveles de E2 superiores a 50 pg/ml que sobrepasa la secreción de FSH, puedan tener lugar, estos parámetros siempre deben evaluarse juntos entre el primer y el tercer día del ciclo.

En mujeres con grados diversos de hipergonadotropismo, sin embargo, el mejor parámetro para evaluar el grado de deterioro de los folículos ováricos se representa por AMH. Es una glicoproteína dimérica con acción autocrina y paracrina en los folículos en desarrollo, exclusivamente producida por células granulares de folículos preantrales y de los folículos antrales pequeños (2-7 mm de diámetro). El número de folículos antrales pequeños se correlaciona directamente con la cantidad total de folículos primordiales. Con la disminución en el número de folículos antrales con la edad, también la concentración sérica de AMH disminuye e inevitablemente deviene no medible cuando la menopausia llega. Estudios recientes han mostrado que las concentraciones séricas de AMH representan una evaluación cuantitativa de la reserva ovárica y pueden proporcionar un índice de edad a la que llega la menopausia.

En cuanto a los marcadores ultrasónográficos, varios estudios han mostrado recientemente que el recuento de folículos primordiales, definido como el número total de folículos antrales (AFC) que tienen un tamaño de 2-10 mm de diámetro y presente en ambos ovarios, representa un mejor marcador de tanto la edad cronológica como de los niveles basales de FSH, para evaluar la edad biológica del ovario. Como para AFC, el volumen ovárico, medido por medio de ultrasonido transvaginal, se ha asociado con la función ovárica y también la ultrasonografía vaginal que usa "Doppler de potencia" se usa a menudo para evaluar el flujo sanguíneo a través de los ovarios en el ciclo natural.

Una primera solución conocida se conoce a partir del documento "Ovarian reserve", de MARIA ELISABETTA COCCIA Y COL.: ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES; vol.1127, n°. 1, 1 de abril de 2008, páginas 27-30, XP055118135. Este documento describe que, como resultado de las tendencias sociales temporales, muchas mujeres eligen posponer su primer embarazo a una etapa posterior en sus vidas. Una gran parte de esta población será infértil en el momento en el que opten concebir, principalmente por una disminución de la reserva ovárica y por una baja calidad de ovocitos como resultado de la edad. Se ha sugerido ampliamente que los ovocitos que envejecen son la principal causa de la disminución de la fertilidad. En una población subfétil, la disponibilidad de un a prueba de reconocimiento preciso de la reserva ovárica proporcionaría un medio valioso para predecir las posibilidades de embarazo y de nacimiento vivo con o sin tratamiento y seleccionar una dosis óptica de estimulación ovárica cuando se planea un tratamiento que usa estimulación ovárica. Los siguientes marcadores hormonales y los parámetros de ultrasonido se han usado para intentar estimar la reserva ovárica y predecir aquellas con una posibilidad pobre de éxito en técnicas de reproducción asistida: la edad; las concentraciones de hormona foliculoestimulante (FSH), de hormona luteinizante (LH), de estradiol, de inhibina, de hormona antimülleriana; de volumen ovárico, de recuento de folículos antrales ováricos; y biopsia ovárica. Estudios adicionales han introducido el uso de pruebas dinámicas que usan un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina, FSH o citrato de clomifeno para evaluar la función ovárica. El uso de una amplia gama de pruebas sigue que ninguna prueba proporciona un resultado suficientemente preciso. Pero la evaluación simultánea de una combinación de pruebas podría usarse como un marcador de reserva ovárica disminuida y un factor predictivo de respuesta sensible a la estimulación ovárica en pacientes sometidas a tratamiento de fertilización *in vitro*.

Una segunda solución se conoce a partir del documento "Establishing the intercycle variability of three-dimensional ultrasonographic predictors of ovarian reserve", de JAYAPRAKASAN K Y COL.: FERTILITY AND STERILITY, ELSEVIER SCIENCE INC, NUEVA YORK, NY, Estados Unidos, vol. 90, n°. 6, 1 de diciembre de 2008, páginas 2126-2132, XP025711103. El documento describe cómo estimular la variabilidad intercíclica de recuentos de folículos antrales (AFC) y volumen ovárico, medidos usando ultrasonido tridimensional u, para comparar estos con la variación en los niveles basales de FSH. La solución usa evaluación de ultrasonido tridimensional transvaginal y venopunción en la fase folicular temprana del ciclo menstrual, inmediatamente antes de la tecnología de reproducción asistida. El resultado final es la variabilidad intercíclica de AFC, volumen ovárico y, FSH basal y la conclusión es que el AFC demuestra una variabilidad intercíclica inferior al volumen ovárico y al nivel basal de FSH. La variabilidad intercíclica observada en la AFC puede principalmente provocarse por una variabilidad del observador y, la variación biológica real puede ser mínima.

Una tercera solución se conoce a partir del documento "A simple multivariate score could predict ovarian reserve, así como la tasa de embarazo, in infertile women", de YOUNIS J S Y COL., FERTILITY AND STERILITY, ELSEVIER SCIENCE INC, NUEVA YORK, NY, Estados Unidos, vol. 94, n°. 2, 1 de julio de 2010, páginas 655-661, XP027104877. El ámbito es encontrar una puntuación multivariada simple que tiene el potencial de predecir la reserva ovárica, así como la tasa de embarazo, en mujeres infértiles. Estudios de reserva ovárica basal, endocrinos y sonográficos, se llevaron a cabo antes de comenzar la terapia. Después de terminar el tratamiento, un análisis de regresión logística se llevó a cabo para examinar qué parámetros determinaron significativamente la reserva ovárica baja. Estos parámetros se incorporaron posteriormente en una puntuación multivariada para predecir la reserva ovárica, así como la tasa de embarazo clínico. El resultado principal es una reserva ovárica baja definida como 3 %

de ovocitos el día de la recuperación e implementación clínica y tasas de embarazo. El documento describe que una puntuación multivariada novedosa y simple que usa parámetros clínicos y endocrinos y sonográficos basales tiene una predicción distintiva de una reserva ovárica baja en mujeres infértiles sometidas a tratamiento de tecnología de reproducción asistida. Asimismo, tiene el potencial de predecir la implantación clínica y las tasas de embarazo en mujeres con reserva ovárica baja y buena.

Sin embargo, los procedimientos usados hasta ahora para predecir la edad ovárica de la mujer tienen el problema de hacer las mediciones de los parámetros endocrinológicos y ultrasonográficos individuales descritos anteriormente. Por lo tanto, ya que estos parámetros se consideran marcadores con baja especificidad y sensibilidad cuando se usan para predecir la reserva ovárica en mujeres infértiles y para pronosticar la llegada de la menopausia, tales procedimientos no proporcionan una respuesta precisa y exacta de la edad ovárica.

El objetivo de la presente invención es proporcionar un aparato y procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes de ultrasonidos tridimensionales para predecir la edad ovárica de la mujer y, equipo de ultrasonido de diagnóstico correspondiente, que tiene características tales como superar las limitaciones que aún afectan a los aparatos y procedimientos previamente descritos con referencia a la técnica conocida.

De acuerdo con la presente invención, un aparato para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes tridimensional de ultrasonido para predecir la edad ovárica de la mujer se realiza, como se define en la reivindicación 1.

Además, de acuerdo con la presente invención, un procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes tridimensional de ultrasonido para predecir la edad ovárica de la mujer se realiza, como se define en la reivindicación 2.

Adicionalmente, de acuerdo con la presente invención, un equipo de ultrasonido de diagnóstico para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes tridimensional de ultrasonido para predecir la edad ovárica de la mujer se realiza, como se define en la reivindicación 3. Para un mejor entendimiento de la presente invención una forma de realización preferente se describe ahora, puramente como un ejemplo no limitante, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- la figura 1 muestra un diagrama esquemático de un aparato para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes tridimensional de ultrasonido para predecir la edad ovárica de la mujer, de acuerdo con la invención;
- la figura 2 muestra un diagrama de flujo de un procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes tridimensionales de ultrasonido para predecir la edad ovárica de la mujer, de acuerdo con la invención;
- la figura 3 muestra un diagrama de flujo de una primera forma de realización, en el caso de estudio llevado a cabo por un número N de pacientes, del procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes tridimensional de ultrasonido para predecir la edad ovárica de la mujer, de acuerdo con la invención;
- la figura 4 muestra un diagrama de flujo de una segunda forma de realización del procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes tridimensionales de ultrasonido para predecir la edad ovárica de la mujer, de acuerdo con la invención.

Con referencia a estas figuras, y, en particular, a la figura 1, un aparato 100 para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes tridimensional de ultrasonido para predecir la edad ovárica de la mujer se muestra, de acuerdo con la invención. En detalle, el aparato 100 para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes tridimensionales de ultrasonido para predecir la edad ovárica de la mujer comprende un bloque 101 funcional para medir valores sonográficos transvaginales y un bloque 102 funcional para medir los niveles de hormona en sangre que tienen parámetros de salida preparados para procesarse por un bloque 103 para procesar datos que usa un modelo lineal generalizado (MLG) de procesamiento y que proporciona, como salida, la edad ovárica medida en años. En mayor detalle, como un ejemplo, el bloque 101 funcional se configura para medir valores de ultrasonido transvaginal del volumen ovárico, del recuento de folículos antrales (AFC), del Índice de vascularización (VI), del caudal (FI), del índice de flujo vascular (VFI) de una mujer. En su lugar, el bloque 102 funcional se configura para medir los valores hormonales en sangre de al menos una mujer comprendidos en el grupo constituido por la hormona antimülleriana (AMH), la hormona foliculoestimulante (FSH), estradiol (E2), en mujeres sanas durante un periodo de tiempo comprendido entre el primer y el cuarto día del ciclo menstrual.

Como ya se explicó, la presente invención también se refiere a un procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes de ultrasonidos tridimensionales para predecir la edad ovárica de la mujer. En mayor detalle, como se muestra en el diagrama de flujo de la figura 2, el procedimiento comprende las etapas de:

- medir, por una simple muestra sanguínea de un paciente, los valores hormonales en sangre, por ejemplo, los niveles basales de AMH, FSH, estradiol o E2, en mujeres sanas durante un periodo de tiempo comprendido entre el primer y el cuarto día del ciclo menstrual;
- medir, por medio de ultrasonido 3D en el paciente, los valores de ultrasonido vaginal, tal como el volumen ovárico, el recuento de folículos antrales (AFC), el Índice de Vascularización (VI), el caudal (FI) y el flujo índice de flujo vascular (VFI);

- realizar un procesamiento de los parámetros hormonales en sangre y parámetros de ultrasonido vaginal que usa una función polinómica configurada para combinar los parámetros de la hormona antimülleriana (AMH), la hormona foliculoestimulante (FSH), estradiol (E2), el número total de folículos antrales (AFC), el Índice de Flujo (FI), el Índice de Vascularización (VI), el índice de flujo vascular (VFI) y el volumen ovárico;
- 5 - generar el valor de edad ovárica;
- comparar el valor de la edad ovárica con el valor de la edad cronológica de la mujer.

Más específicamente, las muestras sanguíneas se evalúan de acuerdo con los procedimientos estándar, mientras que los parámetros de ultrasonido se obtienen por adquisición de ultrasonido 3D, mostrado en perspectivas multiplanares en el equipo de ecografía. La imagen mostrada se optimiza y el modo de presentación genera el volumen tridimensional interesado.

Ventajosamente de acuerdo con la invención, la caja de presentación se ajusta para excluir tanto como sea posible la información ovárica extra para garantizar que todo el ovario se incluye en el volumen ovárico, VOI.

De acuerdo con un aspecto de la invención, el conjunto de parámetros de ultrasonido se examina usando un software, tal como SonoAVC, que identifica y cuantifica las regiones hipoecoicas dentro del conjunto de datos de ultrasonido 3D y proporciona una estimación automática de su alcance. Un color específico se asigna a cada volumen individual y, la medición automática de sus diámetros mayores y de sus tamaños máximos (x, y, x) se muestran en orden descendente, desde el más grande hasta el más pequeño. Los folículos individuales se muestran con un color específico y se muestran juntas con sus tamaños y medidas relativas. Además, una operación de procesamiento posterior que implica la identificación manual de los folículos, no incluido automáticamente en el análisis, se implementa para garantizar que todos los folículos antrales se recuentan y se miden.

Ventajosamente de acuerdo con la invención, ambos ovarios se escanean con Doppler de potencia.

De acuerdo con un aspecto de la invención, el Programa de Formación de Imágenes Vocales (análisis asistido por ordenador de órgano virtual) incorporado para el Doppler de potencia 3D se usa para determinar el volumen ovárico, los índices de vascularización y el índice de caudal. El índice de vascularización VI mide el número de color de los vóxeles que representan los vasos sanguíneos en el ovario y se expresa como un porcentaje (%) del volumen ovárico. En su lugar, el Índice de Flujo (FI) incorpora el valor de color de los vóxeles y representa la intensidad media del flujo dentro del ovario. El parámetro VFI se obtiene multiplicando los parámetros VI y FI y es la combinación de vascularización y cantidad de flujo.

Ventajosamente de acuerdo con la invención, como se muestra en la figura 3, los datos de una pluralidad de pacientes pueden extraerse, para recopilar un número N de registros de datos, el llamado Conjunto de Preparación, disponible para procesarse por un Modelo Lineal Generalizado MLG, capaz de proporcionar el valor de la edad ovárica. Más en particular, se realiza una operación estadística. Específicamente, los valores de 8 parámetros (AMH, bFSH, E2, AFC, FI, VI, VFI, Volumen) se examinan para todos los pacientes, para los que se realiza el análisis de estadísticas descriptivas, incluyendo la edad cronológica.

Los Solicitantes han realizado pruebas experimentales del procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes de ultrasonido tridimensionales para predecir la edad ovárica de la mujer. En particular, por medio de histogramas, normalmente gráficos Q-Q y diagramas de cajas de cada variable, la no normalidad de algunas distribuciones se lleva a cabo. Para obtener una determinación cuantitativa de no normalidad de las distribuciones, los Solicitantes han usado las dos pruebas más comunes, la prueba de Kolmogorov-Smirnov y el test de Shapiro-Wilk. Para calcular la correlación entre dos variables se ha usado el coeficiente de correlación entre los rangos de Spearman (Rho Spearman). Es una medida de correlación no paramétrica que asume una función arbitraria monótonica para describir la relación entre dos variables, sin realizar ninguna suposición acerca de la distribución de frecuencia de las variables. Las pruebas de evaluación mostraron que: 1) en las tres pruebas, existe una fuerte correlación negativa entre la edad y los niveles de AMH: los valores de AMH disminuyen con el aumento de la edad. 2) En las tres pruebas, existe una fuerte correlación positiva entre la edad y los niveles de bFSH: los valores de los niveles de bFSH aumentan con el aumento de la edad. 3) En las tres pruebas, existe una fuerte correlación negativa entre la edad y los niveles de E2: los valores de los niveles de E2 disminuyen con el aumento de la edad. 4) En las tres pruebas, existe una correlación negativa moderada entre la edad y los niveles de AFC: los valores de los niveles de AFC disminuyen con el aumento de la edad, aunque no con fuerza. 5) En las tres pruebas, existe una correlación negativa moderada entre la edad y los niveles de FI: los valores de los niveles de FI disminuyen con el aumento de la edad, aunque no con fuerza. 6) En las tres pruebas, existe una fuerte correlación negativa entre la edad y los niveles de Volumen: los valores de los niveles de volumen disminuyen con el aumento de la edad. 7) Dos de las tres pruebas (Pearson y Spearman) evalúan que no haya correlación significativa entre la edad y el valor de VFI. La evaluación de la calidad del modelo se realizó usando el concepto de potencia desarrollado por Cohen (1988), así como por medio de la desviación y el parámetro AIC. De acuerdo con la fórmula de Cohen, para un nivel de significancia determinado igual a 0,05, para un tamaño de efecto igual a 0,02, para un número de pacientes y factores predictivos, se obtuvo una potencia igual a 0,80. Este resultado se obtuvo a través de un estudio preliminar del tamaño de la muestra, es decir, el número requerido de individuos, entidades o muestras para observar y estudiar, que es un componente crucial de la fase de diseño de cualquier investigación de laboratorio o clínica.

Por lo tanto, un modelo lineal generalizado (MLG) se creó para modelar la respuesta de las variables dependientes que no tienen una distribución normal, que es, en cambio, la premisa de la regresión lineal. El modelo MLG es también adecuado para una situación en la que el vínculo entre la variable independiente y las variables dependientes no es lineal y, en el caso de varianza de error, no es constante. Los parámetros del MLG se estiman mediante el procedimiento de verosimilitud (ML). La regresión logística (cuando la variable de respuesta es de tipo dicotómico o binomial) y la regresión de Poisson (cuando la respuesta es una variable de recuento con distribución de Poisson) se puede tratar usando el MLG.

Los casos con sospecha de menopausia prematura se eliminaron del conjunto de datos inicial de pacientes sanas. Se usó Rcommander para la generación del modelo MLG. De hecho, Rcommander es un lenguaje de programación de interfaz gráfica R que permite evaluar iterativamente (paso a paso) la validez del modelo y, en consecuencia, eliminar las características con bajo potencial predictivo. La salida de la generación del modelo son los coeficientes y la intersección de la ecuación polinómica, que en general se llama ecuación de regresión. La ecuación generada es la siguiente:

$$\text{Edad ovárica} = c + a \cdot \text{AMH} + b \cdot \text{bFSH} + c \cdot \text{E2} + d \cdot \text{AFC} + e \cdot \text{FI} + f \cdot \text{VFI} + g \cdot \text{Volumen}.$$

Ventajosamente de acuerdo con la invención, el algoritmo excluye las curvas no explicativas, es decir, las curvas que tienen un valor  $p > 0,05$ . En particular, el modelo lineal generalizado comprende un factor predictivo lineal, que es el componente sistemático y un componente aleatorio, es decir, variables aleatorias gaussianas independientes que modelan el error. La llamada "función de enlace" combina estos dos componentes y, asumiendo la edad cronológica como una variable que tiene una distribución de Poisson, la función de enlace elegida es logarítmica.

Ventajosamente de acuerdo con la invención, la desviación de los residuos y el Criterio de Información de Aikake (AIC) se evalúan. Estas dos métricas permiten comparar diferentes modelos con diferentes características. El uso de la representación gráfica de las distancias de Cook para cada muestra del "Conjunto de preparación" todos estos casos (palancas) que afectan negativamente a la potencia de predicción se eliminan. El perfeccionamiento del modelo termina cuando la media de la diferencia entre la edad cronológica y la edad ovárica de las pacientes es aproximadamente  $\pm 2$  años. El valor de esta diferencia es clínicamente aceptable para los fines de predecir la edad ovárica.

En este punto, las predicciones para las pacientes previamente excluidas (con sospecha de menopausia prematura) se generan.

El Solicitante ha demostrado que, para todos los casos, la edad predicha fue superior que la edad cronológica.

De acuerdo con un aspecto de la invención, el procedimiento descrito puede implementarse como se muestra en la figura 4, por medio de un software basado en la web, para cada ginecólogo, conectándose a la página de Internet personal iniciando sesión usando sus propias credenciales de acceso puede proporcionar la sangre y los valores de ultrasonido de las pacientes como entradas en un servidor HHTP, que condice a un servidor de archivos y a un servidor de Base de datos MySQL. El Modelo Lineal Generalizado se ejecuta en el servidor usando el Conjunto de Preparación de Datos en el servidor, realiza su procesamiento y las comparaciones apropiadas y obtiene, como resultado de la ecuación polinómica, la edad ovárica en tiempo real. De esta manera, el servidor que genera la respuesta adquiere los datos de la nueva paciente, aumentando el conjunto de datos del modelo y mejorando periódicamente la precisión predictiva del procedimiento.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, el aparato descrito puede implementarse en ecografía usando un software 3D, para que, una vez realizado el examen de ultrasonido, sea posible introducir como entrada los únicos datos bioquímicos y la ecografía podrá generar la edad ovárica y las curvas de referencia de la población general.

Por lo tanto, el aparato y el procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes de ultrasonido tridimensionales para predecir la edad ovárica de la mujer de acuerdo con la invención permite superar los problemas relacionados con la variación intra e interindividual de las características evaluadas periódicamente, responder a la solicitud del ginecólogo y de la mujer que proporciona un resultado objetivo, numérico y, por lo tanto, intuitivo.

Otra ventaja del aparato y del procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes de ultrasonido tridimensionales para predecir la edad ovárica de la mujer de acuerdo con la invención consiste en el hecho de que el ginecólogo puede usar una herramienta de respuesta útil, innovadora, original, fácil de usar y rápida para guiar la mayoría de las decisiones de tratamiento apropiadas para las pacientes, ayudando a las mujeres jóvenes que aún no han tenido embarazos a planificar con seguridad su deseo reproductivo, decidiendo conscientemente cuánto anticipar o posponer la búsqueda de la maternidad.

Una ventaja adicional del aparato y del procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes de ultrasonido tridimensionales para predecir la edad ovárica de la mujer de acuerdo con la invención consiste en el hecho de que permite evitar cirugías innecesarias y posiblemente perjudiciales en mujeres mayores, que se acercan a la menopausia, para lo que es posible indicar el tiempo restante hasta el final de la menstruación. Las histerectomías innecesarias, realizadas inconscientemente cerca de la menopausia natural, se reducirán.

5 Una ventaja adicional del aparato y el procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes de ultrasonido tridimensionales para predecir la edad ovárica de la mujer de acuerdo con la invención es que permite programar una cirugía para condiciones tales como endometriosis o miomas, cerca del deseo de las pacientes reproductivas, con el momento adecuado y de acuerdo con la edad ovárica, en lugar de con la edad cronológica de la paciente, reduciendo así el uso de una segunda y tercera cirugía, que, a menudo, conducen a complicaciones quirúrgicas y desastres reproductivos.

10 Otra ventaja del aparato y del procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes de ultrasonido tridimensionales para predecir la edad ovárica de la mujer de acuerdo con la invención consiste en el hecho de que el ginecólogo podrá cuantificar la influencia de enfermedades particulares, que tienen un efecto negativo en la reserva ovárica o, cirugías ginecológicas que necesitan implicar la eliminación de tejido ovárico sano.

15 Otra ventaja del aparato y del procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes de ultrasonido tridimensionales para predecir la edad ovárica de la mujer de acuerdo con la invención consiste en el hecho de que el ginecólogo podrá conducir las elecciones de los pares con problemas de fertilidad, indicando el procedimiento reproductivo más apropiado y evitar el tratamiento excesivamente costoso y eliminar los retrasos en el tratamiento para técnicas de fertilización in vitro.

20 Una ventaja adicional del aparato y del procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes de ultrasonido tridimensionales para predecir la edad ovárica de la mujer de acuerdo con la invención consiste en el hecho de que el ginecólogo podrá identificar con precisión la dosis inicial de fármacos usados para la estimulación ovárica controlada en mujeres sometidas a ciclos de reproducción asistida reduciendo complicaciones tales como la falta de respuesta en el caso de dosis insuficiente, dando como resultado en un alargamiento del tiempo y la cantidad de uso de fármaco (costes aumentados) y la posible reducción en la calidad de la respuesta en términos de ovocitos en el momento del muestreo. En su lugar, de este modo, es posible evitar que las parejas vivan la experiencia de un fracaso doloroso, con considerables implicaciones económicas y fisiológicas y, evitar dar a la mujer una dosis inicial superior a la requerida, reduciendo así el riesgo de complicaciones médicas.

25 Finalmente, el aparato y el procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes de ultrasonido tridimensionales para predecir la edad ovárica de la mujer de acuerdo con la invención son no invasivos, requiriendo la ejecución de un muestreo sanguíneo simple en un momento dado del ciclo menstrual y, la evaluación de ultrasonido transvaginal, ambos procedimientos de rutina para los ginecólogos y para mujeres en edad reproductiva.

30 Finalmente, está claro que el aparato y el procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes de ultrasonido tridimensionales para predecir la edad ovárica de la mujer descritos e ilustrados en el presente documento se pueden modificar y variar sin alejarse del ámbito de protección de la presente invención, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Aparato (100) para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes tridimensionales (3D) de ultrasonido para predecir la edad ovárica de la mujer, que comprende:

- 5 - al menos un bloque (101) funcional configurado para medir los valores de ultrasonidos transvaginales del volumen ovárico, del recuento de folículos antrales (AFC), del Índice de vascularización (VI), del caudal (FI), del índice de flujo vascular (VFI) de al menos una mujer;
- y al menos un bloque (102) funcional configurado para medir los valores hormonales en sangre de al menos una mujer comprendidos en el grupo constituido por la hormona antimülleriana (AMH), la hormona foliculoestimulante (FSH), estradiol (E2), en mujeres sanas durante un periodo de tiempo comprendido entre el primer y el cuarto día del ciclo menstrual;

siendo las señales de salida de dichos bloques (101, 102) las señales de entrada de un bloque (103) de procesamiento de datos basándose en un Modelo Lineal Generalizado (MLG) de procesamiento constituido por una función polinómica para:

- 15 - combinar los parámetros de la hormona antimülleriana (AMH), la hormona foliculoestimulante (FSH), estradiol (E2), Recuento de folículos antrales (AFC), el Índice de Flujo (FI), el Índice de vascularización (VI), el índice de flujo vascular (VFI) y el volumen ovárico, y
- proporcionar como resultado de salida del algoritmo polinómico el valor de la edad ovárica como una función de los valores hormonales en sangre y de los valores de ultrasonido transvaginal, medidos en años y comparados con la edad de la mujer; en el que la función polinómica corresponde a la ecuación:

20 
$$\text{edad ovárica} = c + a \cdot \text{AMH} + b \cdot \text{bFSH} + c \cdot \text{E2} + d \cdot \text{AFC} + e \cdot \text{FI} + f \cdot \text{VFI} + g \cdot \text{Volumen.}$$

2. Procedimiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes tridimensionales (3D) de ultrasonido para predecir la edad ovárica de la mujer, que comprende las etapas de:

- 25 - medir, a través de un simple análisis de sangre, los valores hormonales en sangre de al menos una mujer comprendidos en el grupo constituido por la hormona antimülleriana (AMH), la hormona foliculoestimulante (FSH), estradiol (E2), en mujeres sanas durante un periodo de tiempo comprendido entre el primer y el cuarto día del ciclo menstrual;
- medir, a través de una ecografía 3D de ultrasonido, los valores de ultrasonido transvaginal del volumen ovárico, del recuento de folículos antrales (AFC), del Índice de vascularización (VI), del caudal (FI), del índice de flujo vascular (VFI) de al menos una mujer;
- 30 - realizar el procesamiento de datos de los valores hormonales en sangre y del ultrasonido transvaginal por medio de un modelo lineal generalizado (MLG) de procesamiento constituido por una función polinómica configurada para combinar los parámetros de la hormona antimülleriana (AMH), la hormona foliculoestimulante (FSH), estradiol (E2), Recuento de folículos antrales (AFC), el Índice de Flujo (FI), el Índice de vascularización (VI), el índice de flujo vascular (VFI) y el volumen ovárico;
- 35 - proporcionar, como un valor de salida del algoritmo polinómico, la edad ovárica de la mujer como una función de los valores hormonales en sangre y del ultrasonido transvaginal;
- comparar el valor de edad ovárica de la mujer con el valor de la edad de la mujer; en el que la etapa de proporcionar, como un valor de salida del algoritmo polinómico, la edad ovárica de la mujer como una función de los valores hormonales en sangre y del ultrasonido transvaginal comprende usar la ecuación:

40 
$$\text{edad ovárica} = c + a \cdot \text{AMH} + b \cdot \text{bFSH} + c \cdot \text{E2} + d \cdot \text{AFC} + e \cdot \text{FI} + f \cdot \text{VFI} + g \cdot \text{Volumen.}$$

3. Aparato de diagnóstico por ultrasonido para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes tridimensionales (3D) de ultrasonido para predecir la edad ovárica de la mujer, **caracterizado por** comprender el aparato de acuerdo con la reivindicación 1.

45 4. Programa de procesamiento para procesar datos clínicos y bioquímicos e imágenes tridimensionales (3D) de ultrasonido para predecir la edad ovárica de la mujer, **caracterizado por** implementar el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 en un software "basado en la web" capaz de proporcionar la edad ovárica de la mujer en tiempo real.

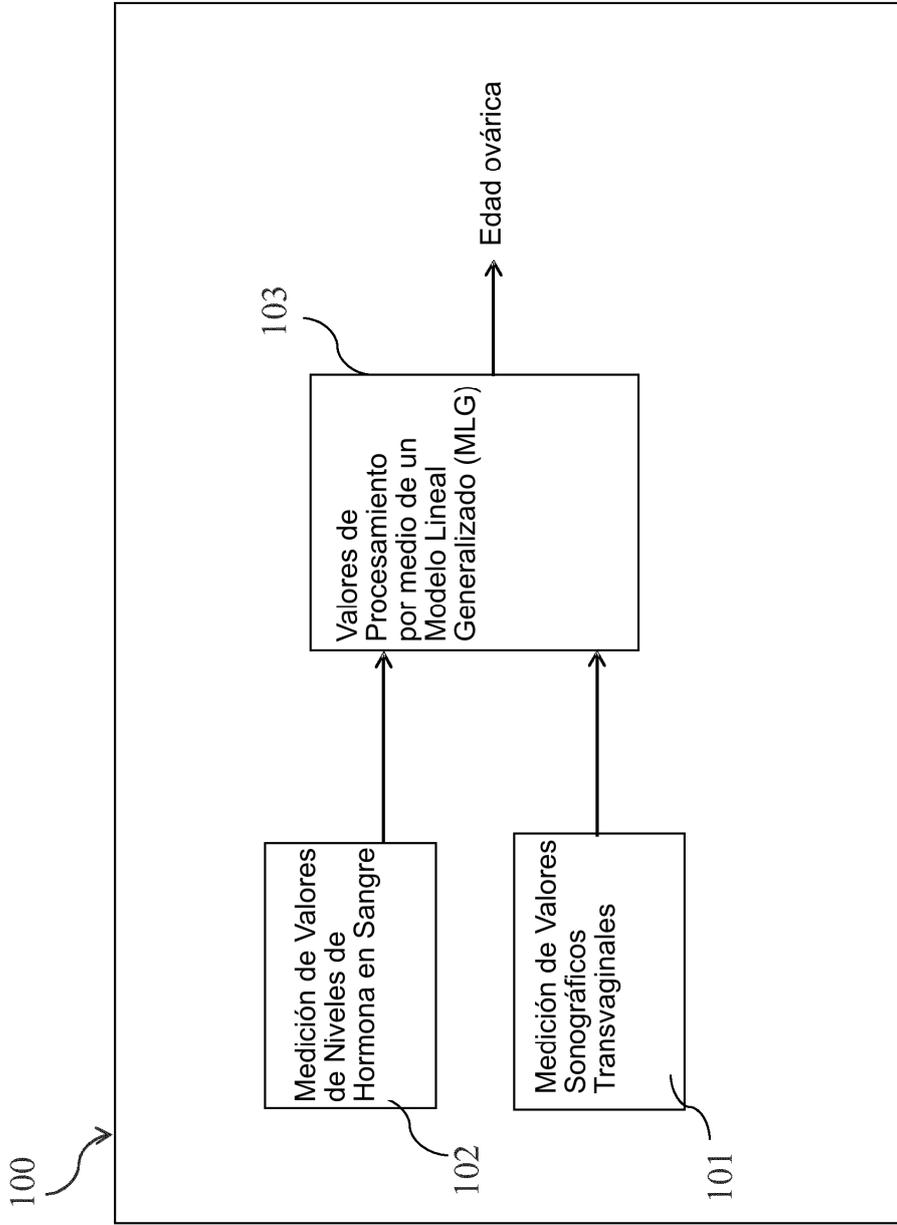


FIG. 1

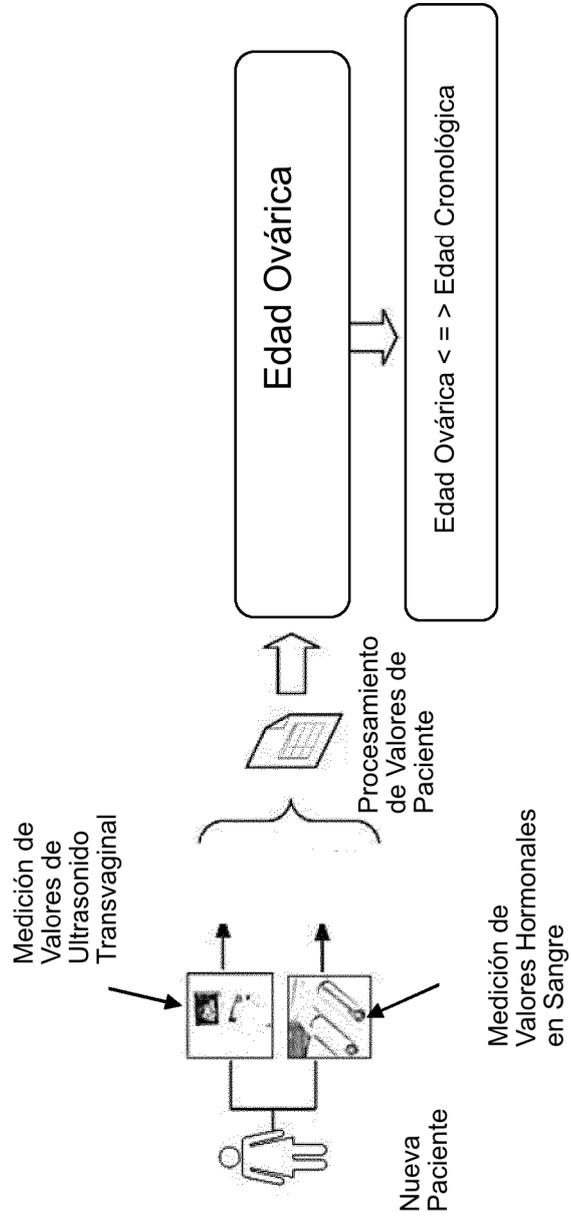


FIG. 2

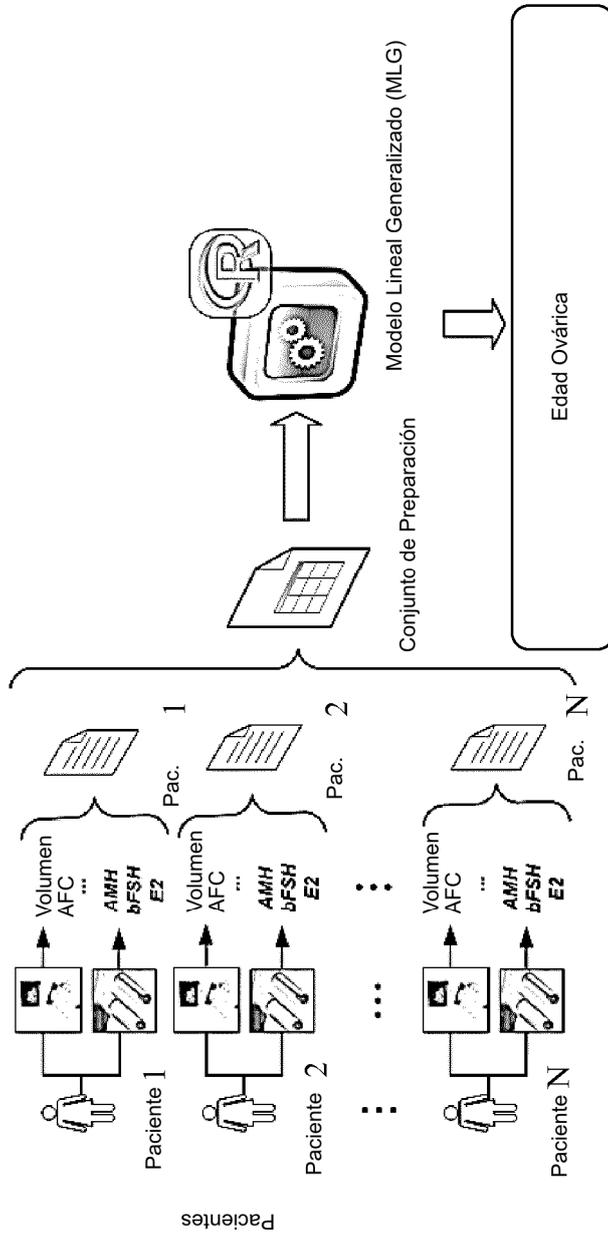


FIG. 3

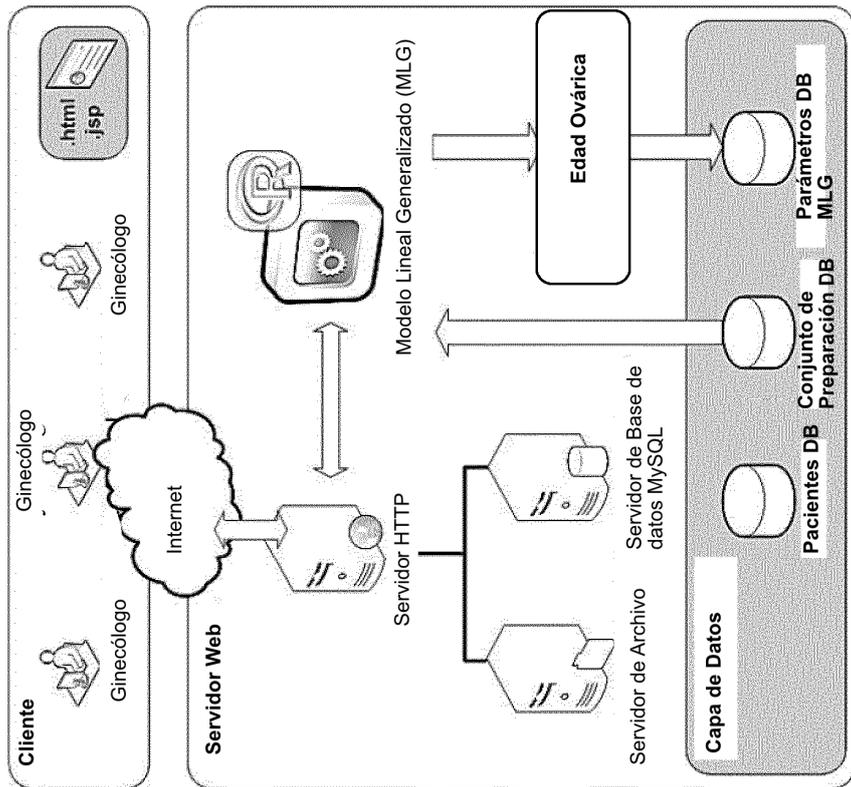


FIG. 4