



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 929**

51 Int. Cl.:  
**A61B 10/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07804149 .8**

96 Fecha de presentación : **05.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2061380**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.05.2009**

54

Título: **Método de detección y predicción de la ovulación y el periodo de fertilidad.**

30

Prioridad: **05.09.2006 GB 0617451**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.10.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.10.2011**

73

Titular/es: **FERTILITY FOCUS LIMITED**  
**Unit 19D, University of Warwick Science Park**  
**Warwick**  
**Innovation Centre Warwick Technology Park**  
**Gallows Hill**  
**Warwick CV34 6UW, GB**

72

Inventor/es: **James, Michael, Howard y**  
**Knowles, Toby, Grahame**

74

Agente: **Pons Ariño, Ángel**

**ES 2 366 929 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

Método de detección y predicción de la ovulación y el periodo de fertilidad.

### 5 Antecedentes de la invención

#### Ovulación

10 La ovulación, la liberación de un ovocito desde un ovario de un animal hembra, es una etapa importante de la biología reproductora femenina porque se requiere para que el ovocito pueda ser fecundado por el espermatozoide del macho.

15 En las mujeres arquetípicas, la ovulación tiene lugar aproximadamente en el día 14 de un ciclo menstrual normalmente de 28 días. Sin embargo, sólo aproximadamente el 10% de las mujeres ovula regularmente en el día 14 de un ciclo de 28 días. La duración del ciclo y el día de ovulación dentro de un solo ciclo puede variar entre mujeres y, habitualmente en menor medida, de vez en cuando para una misma mujer. La variación en la duración del ciclo de una mujer individual incluye fluctuaciones de un ciclo al siguiente y “derivas” a largo plazo en la duración del ciclo que tienen lugar en el curso de varios años y que pueden formar parte del proceso de envejecimiento.

20 En mamíferos no humanos, la biología de ovulación varía considerablemente. Algunos animales como, por ejemplo, perros y ganado, se adecuan aproximadamente al modelo humano y muestran un patrón de ovulación no-estacional en intervalos regulares. Otros animales (por ejemplo, ovejas, conejos, hurones) necesitan claves ambientales como, por ejemplo, el cambio en la duración del día o la presencia de machos, para que se active la ovulación. Otros animales como, por ejemplo ratones, sólo ovulan en respuesta a la cópula. Existen muchas circunstancias, tanto en  
25 el campo de la medicina como en la práctica veterinaria, en las que resulta útil saber si ha tenido lugar la ovulación.

30 En términos generales, la capacidad de detectar la presencia o ausencia de ovulación es útil tanto en los diagnósticos de trastornos de la ovulación como para proporcionar información sobre la fertilidad probable que puede usarse para elegir el momento adecuado del coito sexual con el fin de aumentar o reducir las posibilidades de embarazo resultante de acuerdo con los deseos de la mujer, en el campo de la medicina humana, o de acuerdo con los deseos del ganadero o el veterinario en el campo de la cría de animales. Además, la información sobre el momento de ovulación puede usarse para elegir el momento adecuado de tratamientos de fertilidad como la inseminación intrauterina (IIU), la inseminación artificial o la extracción de óvulos para fecundación *in vitro*.

35 Se ha estimado que una de cada seis parejas humanas tiene un retraso no deseado en la concepción (Taylor (2003) BMJ 327:434-436). La mayoría de estas parejas no tienen infertilidad absoluta (es decir, imposibilidad de concepción) sino más bien subfertilidad con una posibilidad reducida de concepción debido a uno o más factores en uno de sus miembros o en los dos.

40 Como parte de los diagnósticos de subfertilidad una de las preguntas clave que formula el médico es “¿la mujer ovula?”. Además de contestar a la pregunta anterior, saber o predecir cuándo ovula la mujer es útil también en casos de subfertilidad ya que permite a la pareja y/o al médico responsable de ofrecer un tratamiento de potenciación de la fertilidad programar el coito sexual y/o la intervención terapéutica de manera que se eleven al máximo las probabilidades de concepción.

45 El conocimiento del momento de la ovulación y, con ello, el conocimiento de la fertilidad de una mujer puede ser útil también cuando una mujer en una relación sexual desea evitar la concepción. Limitando el sexo sin protección a los momentos en que es improbable que la mujer sea fértil, pueden evitarse embarazos no deseados. Dicho método “natural” de anticoncepción puede ser especialmente atractivo para parejas que tienen motivos médicos, religiosos o  
50 de otro tipo para evitar el uso de anticonceptivos alternativos.

55 En el campo de la veterinaria, la subfertilidad animal puede ser un problema, especialmente si los animales en cuestión son comercialmente valiosos (por ejemplo, caballos de carreras, ganado, animales de compañía) o pertenecen a especies amenazadas. Además en muchas especies animales los servicios de monta del semental y/o las muestras de semen para inseminación artificial son caros. Por tanto existe la necesidad de limitar esas intervenciones a los momentos en que la hembra es fértil.

#### El ciclo ovulatorio humano

60 Los cambios cíclicos en la actividad ovárica están controlados por la secreción de dos hormonas por parte de la glándula pituitaria, la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) bajo el control del hipotálamo.

5 Durante la segunda mitad de los ciclos en curso, actúan altos niveles de estradiol (estrógeno) y progesterona (progestágeno) a través del hipotálamo para suprimir la producción de FSH y LH por la glándula pituitaria. Al final del ciclo en curso, un descenso en la producción de estradiol y progesterona por el cuerpo lúteo elimina la supresión del hipotálamo y los niveles de FSH empiezan a aumentar. Una vez que se alcanza un umbral, la FSH estimula el crecimiento en un grupo de folículos ováricos.

10 El folículo dominante sigue creciendo hacia la ovulación y al hacerlo produce cantidades crecientes de estradiol. Esto conduce a una disminución de FSH que deja de servir de apoyo a los folículos no dominantes y aumenta la receptividad del folículo dominante a la LH. El alto nivel de estradiol hace que la glándula pituitaria libere una gran cantidad de LH. Este pico de LH dispara la ruptura del folículo y la liberación del ovocito (ovulación) aproximadamente 37 horas después del comienzo de la oleada de LH o aproximadamente 17 horas después de su pico.

15 Los restos del folículo roto se convierten en el cuerpo lúteo que produce la progesterona que causa un cambio brusco en las características del moco cervical de manera que lo hace impenetrable a los espermatozoides. Un descenso de la progesterona hacia el final del ciclo provoca el sangrado de la menstruación.

20 Cambios relacionados en los niveles hormonales se observan en las especies veterinarias, con niveles y tiempos de estos episodios que varían de una especie a otra, todo ello resultando en una liberación correspondiente de un huevo en la trompa de Falopio después de la ruptura de un folículo maduro.

25 Por convenio, se considera que el ciclo ovulatorio humano (también conocido como ciclo menstrual) comienza el primer día de la menstruación (día 1) y continúa hasta que tiene lugar el primer día de la menstruación del siguiente ciclo.

### **Detección de la ovulación**

30 Las directrices del Royal College of Obstetricians & Gynaecologists del Reino Unido para investigar si es probable que tenga lugar la ovulación incluyen la comprobación de la progesterona en fase medio-lútea 7 días antes de la menstruación esperada. Otras investigaciones que pueden efectuarse incluyen la medida de las concentraciones de LH, FSH y estradiol en la fase folicular temprana (días 2 a 6), (Taylor (2003) BMJ 327:494-497).

35 La medida de los niveles hormonales requiere normalmente la extracción de una muestra de sangre o el uso de pruebas de orina. Estos métodos de medida tienen el inconveniente de que requieren intervención médica y de que cada prueba individual cuesta dinero.

40 Las pruebas de orina adolecen adicionalmente de escasa fiabilidad debido a que las tasas de producción de orina están sujetas a variaciones impredecibles que conducen a variaciones en las concentraciones hormonales en la orina en la vejiga.

45 Mientras los análisis de sangre pueden ser muy adecuados para pruebas de diagnóstico ocasionales, tienen inconvenientes importantes si deben usarse durante periodos de tiempo prolongados. Se han identificado varios marcadores sustitutos de la ovulación en la mujer que son más adecuados para su uso doméstico y para seguimiento sostenido. El primero de ellos implica que la mujer compruebe la consistencia del moco cervical. El segundo requiere que la mujer anote su temperatura corporal.

50 La temperatura corporal es un marcador sustituto usado ampliamente para la detección de la ovulación. Se sabe que el máximo de LH que se produce justo antes de la ovulación provoca un aumento en la temperatura corporal (véase David ME & Fugo (1948), The cause of physiologic basal temperature changes in women Clin. Endocrinol. 8:550-563 y Coyne y col., (2000)) Circadian rhythm changes in core temperature over the menstrual cycle: method for non-invasive monitoring, A.L.C.J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. 279:1316-1320). La detección de este aumento se usa ampliamente como marcador sustituto de la ovulación.

55 El aumento del estradiol antes de la ovulación provoca un leve y amplio descenso en la temperatura corporal antes del aumento asociado a la LH (David & Fugo, *ibíd.*). Este descenso no se usa actualmente como marcador de la ovulación debido a que es difícil de medir con precisión, principalmente por su baja magnitud.

60 Las lecturas de temperatura se toman normalmente una vez al día bajo la lengua con un termómetro médico estándar de mercurio, alcohol o electrónico, aunque la temperatura puede medirse también en la superficie de la piel, debajo de la axila, en el oído o en cualquier otro lugar adecuado. El documento WO-03/078.949 desvela un termómetro de implantación interna recuperable que puede usarse para medir la temperatura rectal o intravaginal durante un periodo de tiempo extenso.

Los métodos actuales de toma y análisis de las medidas de temperatura con el fin de predecir o detectar la ovulación tienen varios inconvenientes. Las temperaturas tomadas de forma infrecuente pueden no ser representativas de la verdadera temperatura corporal basal y el uso de un termómetro para tomar múltiples temperaturas manualmente lleva su tiempo y es incómodo.

5 El dispositivo del documento WO-03/078.949 puede usarse para tomar múltiples lecturas de temperatura durante un periodo de tiempo, pero no obstante las temperaturas tomadas pueden no ser representativas de la verdadera temperatura corporal basal por diversos motivos, entre los que se incluyen el lapso de tiempo requerido para que el dispositivo de lectura de la temperatura se caliente después de la introducción inicial, y los cambios de temperatura no relevantes que se producen debido a la retirada inadvertida o deliberada, la micción y las variaciones diurnas de temperatura. Estas imprecisiones en las lecturas de la temperatura provocan imprecisiones en la detección del máximo de temperatura asociado a la LH e impiden la detección del descenso de temperatura asociado al estradiol.

15 El documento DE-3.342.251 especula acerca de un dispositivo para medir la temperatura en una hembra con el fin de detectar los cambios de temperatura asociados con la ovulación. Se sugiere que la predicción del momento de ovulación en el ciclo subsiguiente puede efectuarse contando hacia adelante en el tiempo desde el inicio del ciclo ovulatorio detectado anteriormente. El dispositivo desvelado en el documento DE-3.342.251 mide múltiples temperaturas durante al menos parte de varios días. La descripción no desvela datos reales (por ejemplo, los datos mostrados en la figura están obviamente inventados). Se sugiere que con el fin de reducir al mínimo los efectos de las fluctuaciones en la temperatura que son irrelevantes para detectar la ovulación, se calculen curvas de máximos y/o mínimos y se analicen en cuanto a la presencia de cambios de temperatura indicativos de ovulación. Los autores de la presente invención consideran que es improbable que el uso de curvas de máximos o mínimos según se desvela en el documento DE-3.342.251 funcione bien, porque esas variables son altamente susceptibles frente a cambios de temperatura irrelevantes (valores de datos atípicos).

25 El documento GB-2.077.593 está dirigido principalmente al seguimiento de las temperaturas corporales de las vacas, más que de las mujeres. De hecho, en la página 3, columna 1, líneas 62 a 65 sugiere que no puede efectuarse la detección fiable de la ovulación en mujeres mediante medida de la temperatura. En términos de procesamiento de lecturas de temperatura se enseña que la temperatura puede usarse para la detección del estro y para la detección de fiebre asociada con problemas de salud. También se enseña que la temperatura de la vaca depende en parte de las condiciones ambientales y de las características individuales de cada vaca en particular. El registro de lecturas de temperatura a largo plazo en una vaca se efectúa con el fin de resolver un problema diferente al de la detección de la ovulación en mujeres. Mientras que las mujeres cambian de temperatura durante su ciclo, muestran temperaturas similares de un ciclo a otro. No sucede así en el ganado vacuno. El motivo de registrar las temperaturas que se presenta en el documento GB-2.077.593 tiene el fin de establecer una línea de base de temperatura para un único animal para el único ciclo para el cual pueden detectarse cambios de temperatura asociados con el estro. Los ejemplos del documento GB-2.077.593 muestran la toma de una sola lectura al día. Las temperaturas se miden electrónicamente y se transmiten por telemetría, pero no se desvela ningún procesamiento informático de los datos. Presumiblemente el ganadero se presenta con un conjunto de datos para su rebaño cada día y realiza una valoración propia de los mismos con el fin de determinar cuál de sus vacas tiene el estro ese día.

45 El documento EP-0.424.102 desvela un dispositivo que proporciona una indicación de temperatura y momento de la ovulación y de los periodos de fertilidad predichos. Se desvela un algoritmo para la obtención de una lectura constante que parecería semejante al usado en los termómetros médicos digitales estándar, pero no se aporta ninguna descripción de la obtención de múltiples lecturas de temperatura durante un periodo extenso y el descarte a continuación de las que son espurias y genuinas pero asociadas con hechos irrelevantes para la ovulación.

50 El documento US-4.475.158 desvela un instrumento basado en un microprocesador que incluye una sonda de temperatura para detectar un cambio en la temperatura corporal basal en mujeres, indicativo del inicio de un periodo de infertilidad. Se establece un intervalo de temperatura predeterminado dentro del cual deben realizarse las lecturas de temperaturas con el fin de que se acepten como válidas. La delineación de la forma en dos partes de la reivindicación 1 se basa en este documento.

55 El documento DE-103.35.745 desvela un método para indicar los días fértiles dentro de un ciclo mensual femenino usando una primera tabla que registra la temperatura basal medida y la calidad del moco cervical para cada día del ciclo mensual y una segunda tabla que indica un nivel de fertilidad predicho para cada día del ciclo y calidad del moco cervical. El primer día con una temperatura basal elevada obtenida de la primera tabla se usa como una indicación de ovulación, para determinar los días potencialmente fértiles usando la segunda tabla. Se proporciona también una unidad portátil que comprende medios para recibir lecturas de temperatura de un termómetro de infrarrojo, una memoria y medios para comunicarse con y recibir información de una unidad de procesamiento de datos/servidor informático remoto.

60 El documento US-4.676.254 desvela un dispositivo para seguimiento de los periodos de ovulación que comprende una caja intrauterina implantable que contiene un termómetro, una memoria y medios para transmitir valores

almacenados de temperatura a un dispositivo externo.

La presente invención satisface una serie de objetivos. Entre ellos se incluyen (pero no se limitan a) la detección de la ovulación (o la ausencia de ovulación) como una ayuda en el diagnóstico de infertilidad o subfertilidad; la predicción de la ovulación como una ayuda para determinar los periodos del momento de fertilidad con el fin de aumentar o reducir las posibilidades de concepción y el seguimiento de las intervenciones médicas destinadas a asistencia a la concepción con el fin de mejorar sus tasas de éxito y/o reducir los riesgos de efectos secundarios no deseados.

#### 10 **Breve descripción de la invención**

La invención proporciona un método de suministrar información relativa a la fertilidad de un mamífero hembra según se define en la reivindicación independiente 1.

15 La invención proporciona también el uso de un método de la invención como una ayuda para el diagnóstico de anovulación o el diagnóstico de ovulación irregular o como una ayuda para el diagnóstico de subfertilidad o infertilidad o una ayuda a la concepción (incluyendo como una ayuda a la concepción asistida), o como un método anticonceptivo.

20 La invención proporciona también un dispositivo para proporcionar información relativa a la fertilidad de un mamífero hembra según se define en la reivindicación independiente 10.

La invención proporciona también un terminal de usuario, según se define en la reivindicación independiente 15, y un dispositivo de procesamiento de datos remoto correspondiente según se define en la reivindicación independiente 16.

La invención proporciona también un servidor de archivos informáticos remoto que conserva información relativa a la fertilidad de múltiples mamíferos hembra, siendo la información relativa a cada mamífero hembra etiquetada con un código de identificador único correspondiente a un mamífero hembra individual, estando dicho servidor de archivos dispuesto para proporcionar a un usuario la información etiquetada con un código de identificador único en particular como respuesta a la provisión de ese código al servidor de archivos informáticos remoto.

#### **Breve descripción de las figuras**

35 La fig. 1 ilustra un dispositivo y su uso según una forma de realización de la invención;

la fig. 2 muestra datos reales obtenidos de un termómetro de implantación interna que lleva una mujer durante dos días consecutivos (el 10 de junio en la línea A y el 11 de junio en la línea B) El eje x muestra la hora del día o de la noche y la barra C debajo de los gráficos de temperatura muestra cuándo la mujer estaba despierta o dormida;

40 la fig. 3 muestra datos reales obtenidos de una mujer durante su ciclo ovulatorio completo (excepto los días 0 a 8 durante los cuales tuvo lugar la menstruación). Dichos datos han sido procesados de varias formas antes de presentarlos en la figura;

45 la fig. 4 muestra datos obtenidos de una mujer a lo largo de su ciclo ovulatorio completo (excepto durante unos días cuando tuvo lugar la menstruación y dos días adicionales en los que no se registraron las temperaturas). Durante cada período nocturno se registró la temperatura y se muestra en la figura. Los pequeños huecos entre las temperaturas nocturnas representan el periodo del día durante el cual no se tomaron lecturas de temperatura.

#### 50 **Descripción detallada de la invención**

La invención proporciona un método de suministrar información relativa a la fertilidad de un mamífero hembra que comprende las etapas de:

55 i) tomar múltiples lecturas de temperatura del mamífero hembra durante un periodo extenso;

ii) identificar y descartar lecturas de temperatura que tengan una o más características de datos erróneos o irrelevantes;

60 iii) obtener uno o varios valores de temperatura representativos durante el periodo extenso;

iv) repetir las etapas (i) a (iii) a lo largo de múltiples periodos extensos y durante múltiples ciclos ovulatorios;

v) analizar los valores de temperatura representativos obtenidos a lo largo de múltiples periodos extensos y ciclos

ovulatorios para uno o más patrones en los valores de temperatura representativos indicativos o predictivos de ovulación con el fin de proporcionar información sobre fertilidad del mamífero hembra a un usuario en el que dicho periodo extenso es una hora o más, en el que dichas lecturas de temperatura se toman usando un dispositivo de medida de temperatura de implantación interna que se retira del mamífero hembra durante el día.

Según ciertas formas de realización, el método puede usarse para predecir la ovulación, lo que significa que el método indicará que la ovulación es inminente. Según otras formas de realización el método puede usarse para indicar la ovulación lo que significa que el método proporcionará una indicación al usuario aproximadamente al mismo tiempo que tiene lugar la ovulación.

Según ciertas formas de realización el método puede usarse para detectar ovulación, anovulación u ovulación irregular con el fin de proporcionar información de relevancia para el diagnóstico de fertilidad, subfertilidad o infertilidad.

La información relativa a la fertilidad del mamífero hembra puede ser información que identifique el momento de ovulación. Dicha información puede incluir información que identifique el momento de episodios de ovulación que ya han tenido lugar y/o información que prediga el momento probable de futuros episodios de ovulación.

Según ciertas formas de realización la indicación al usuario es proporcionada a un servidor de archivos informático u otro fichero para su posterior recuperación por un usuario.

Según ciertas formas de realización el método proporciona una indicación al usuario unos días (por ejemplo, de 1 a 6 días o 4 días) antes de la ovulación para avisar suficientemente del periodo de tiempo fértil con el fin de facilitar que tenga lugar el coito antes de que el ciclo femenino alcance la fase en la que la progesterona provoque que cambien las características del moco cervical de manera que se haga impenetrable para los espermatozoides. Debe observarse a este respecto que los espermatozoides tienen capacidad para sobrevivir en el tracto reproductor femenino durante varios días y que los espermatozoides pueden tardar unos días en avanzar hacia el ovocito y así el momento óptimo para el coito (o inseminación artificial) de manera que se asegure una fertilidad máxima será justo antes de la ovulación (por ejemplo, aproximadamente 4 días antes).

Según ciertas formas de realización preferidas, el método indica al usuario las horas de inicio y fin de la siguiente ventana de fertilidad.

### **Toma de lecturas de temperatura múltiples**

Los métodos de la invención implican la toma de múltiples lecturas de temperatura del mamífero hembra durante un periodo extenso. El periodo extenso es de al menos 1 hora de duración, preferentemente al menos 2 horas de duración, preferentemente al menos 3 horas de duración, preferentemente al menos 4 horas de duración. Según ciertas formas de realización preferidas ese periodo extenso está entre 15 minutos y 6 horas, preferentemente entre 1 y 6 horas, más preferentemente entre 2 y 5 horas, más preferentemente entre 3 y 4 horas. Según ciertas formas de realización el periodo de tiempo extenso es un periodo de tiempo nocturno. Una ventaja de usar un periodo nocturno es que las fluctuaciones naturales se reducen debido a la constancia del entorno y la ausencia relativa de movimiento de la hembra. Por "periodo de tiempo nocturno" según se usa anteriormente quiere aludirse al periodo durante el cual el animal hembra está dormido o se espera que esté dormido. Se entenderá que para ciertas mujeres (por ejemplo, las que trabajan por la noche) este periodo de tiempo puede tener lugar en la práctica durante el día. Se aplican consideraciones similares al uso en animales nocturnos.

Durante el periodo extenso se toman múltiples lecturas de temperatura. Por ejemplo, puede tomarse una lectura cada 20 segundos, cada minuto o cada 5 minutos. Preferentemente, una lectura tomada cada 1 a 20 minutos, más preferentemente cada 2 a 10 minutos, con la máxima preferencia cada 5 minutos. Preferentemente se toman múltiples lecturas de temperatura en intervalos regulares. Preferentemente se toman al menos 25 lecturas de temperatura, más preferentemente al menos 50, más preferentemente al menos 100, más preferentemente al menos 250 lecturas de temperatura en el periodo extenso. Según ciertas formas de realización, las medidas se toman cada 5 a 10 minutos durante un periodo de 5 horas aproximadamente. Según ciertas formas de realización preferidas el periodo extenso puede extenderse desde poco antes o poco después de que el sujeto se va a la cama a 3, 4 ó 5 horas más tarde o hasta que la mujer se despierta, o para una ventana de tiempo en particular durante un periodo nocturno, por ejemplo, de la 1.00 de la madrugada a las 5.00 de la madrugada o desde las 12 de la noche a las 3.00 de la madrugada. En consecuencia, para ciertas formas de realización el periodo de tiempo puede seleccionarse de manera que se evite el periodo después de aproximadamente las 3.00 de la madrugada cuando normalmente se produce un descenso de temperatura, aunque los autores de la invención no refieren problemas en la toma de lecturas durante este descenso.

**Identificación de datos erróneos o irrelevantes**

El método de la invención tiene como segunda etapa la identificación y descarte de lecturas de temperatura que tengan una o más características de datos irrelevantes o erróneos.

5 Existe una diferencia entre datos erróneos e irrelevantes, es decir, datos que son genuinos pero que son irrelevantes para el ciclo ovulatorio. Los datos erróneos son datos que no corresponden genuinamente a la temperatura corporal de la hembra. Pueden ser producidos, por ejemplo, por un dispositivo de medida de la temperatura defectuoso o, más probablemente, por una limitación intrínseca del dispositivo de medida de la temperatura (por ejemplo, un retardo de tiempo en la respuesta del dispositivo que se colocará en una cavidad corporal). Los datos irrelevantes son datos genuinos porque reflejan genuinamente la temperatura corporal de la hembra. Sin embargo, están causados por factores que son irrelevantes para la ovulación. Pueden producirse, por ejemplo, por fluctuaciones de temperatura diurnas, o por cambios en la temperatura ambiente a los que se expone la mujer.

15 Los datos irrelevantes o erróneos pueden proceder de diversas fuentes. Por ejemplo, los datos de un periodo de tiempo durante el cual la usuaria está experimentando un episodio de fiebre. También, un termómetro de implantación interna puede retirarse o recolocarse si resulta incómodo; puede retirarse y lavarse en agua caliente o fría; su temperatura puede cambiar si la hembra orina o si la temperatura corporal cambia debido a cambios en la temperatura externa (causados por cambios del tiempo o de la temperatura de la sala); cambios en la vestimenta o la ropa de cama; cambios en el nivel de ejercicio o cambios en la proximidad a fuentes externas de calor (por ejemplo, una bolsa de agua caliente o la pareja en la cama).

20 También es probable que los datos erróneos se generen cuando el dispositivo de medida de la temperatura se aplica o se coloca en el sujeto debido al tiempo de retardo térmico requerido para que el dispositivo alcance la temperatura corporal. Los datos irrelevantes pueden producirse también cuando el dispositivo de medida de la temperatura no se aplica o no se coloca en el sujeto (por ejemplo, durante periodos de no utilización que pueden ser intencionados o accidentales).

30 Un método que permite que se generen datos irrelevantes que deben descartarse cuando el dispositivo no está en uso puede tener la ventaja adicional de permitir una detección automática del inicio y el fin del periodo extenso de medida. Por ejemplo si el método implica el uso durante toda la noche de un dispositivo de medida de temperatura de implantación interna, estando dicho dispositivo almacenado a temperatura ambiente durante el día, una etapa de descarte de datos irrelevantes permitirá que las lecturas de temperatura generadas durante el día sean descartadas y ayudará a la identificación de periodos extensos separados, correspondiente cada uno a un periodo nocturno. Así se eliminará la necesidad de "encender" manualmente el dispositivo cada noche.

Los datos erróneos o irrelevantes pueden identificarse aplicando cualquier característica adecuada conocida que se asocie con datos erróneos o irrelevantes. Entre dichas características se incluyen:

40 1. Lecturas de temperatura obtenidas claramente fuera del intervalo de temperatura encontrado en mamíferos hembra de la especie en cuestión, por ejemplo lecturas de temperatura por encima o por debajo de lo esperado de un mamífero hembra de una especie en particular. Por ejemplo más de 2 ó 3 ó 4 grados Celsius por encima o por debajo de la temperatura corporal esperada del mamífero, por ejemplo en la especie humana más de 38°C o menos de 36°C.

45 2. Lecturas de temperatura que mientras pueden estar dentro del intervalo esperado en mamíferos hembra de la especie en cuestión no están dentro del intervalo esperado para el individuo en cuestión (según se determina en función de datos históricos obtenidos anteriormente de ese individuo, por ejemplo lecturas de temperatura por encima o por debajo de las esperadas de un mamífero hembra individual. Por ejemplo más de 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1, 2 ó 3 ó 4 grados Celsius por encima o por debajo de la temperatura corporal esperada del mamífero hembra individual.

55 3. Lecturas de temperatura que difieren de los valores precedentes o siguientes en un grado tal que indica cambios de temperatura (calentamiento o enfriamiento) a una velocidad demasiado alta con respecto a lo que se espera observar en la temperatura corporal de un mamífero hembra. Por ejemplo, las velocidades de calentamiento o enfriamiento de más de 0,1°C por minuto, de más de 0,2°C por minuto, de más de 0,3°C por minuto, de más de 0,4°C por minuto, o más de 0,5°C por minuto, o más de 0,6°C por minuto, de más de 0,7°C por minuto, de más de 0,8°C por minuto o de más de 0,9°C por minuto o de más de 1,0°C por minuto pueden ser características de datos erróneos o irrelevantes.

60 4. Lecturas de temperatura que son claramente atípicas pueden ser características de datos erróneos o irrelevantes. Por ejemplo, es improbable que una sola lectura o relativamente pocas lecturas de temperatura que difieren sustancialmente de las demás lecturas de temperatura reunidas durante el periodo extenso indiquen un cambio verdadero de temperatura y es más probable que sean indicativas de datos erróneos o irrelevantes.

5. Lecturas de temperatura etiquetadas con datos suplementarios, por ejemplo lecturas etiquetadas por datos que indican que la hembra estaba sufriendo fiebre.

5 6. Lecturas de temperatura obtenidas inmediatamente antes o inmediatamente después de lecturas de temperatura que muestran cualquier otra característica de datos erróneos. Por ejemplo, las lecturas por debajo de 36°C pueden identificarse como defectuosas o irrelevantes según la característica 1 anterior. Las lecturas obtenidas 20 minutos antes y 20 minutos después de dicha lectura también pueden identificarse como erróneas o irrelevantes.

10 Las lecturas de temperatura que tengan una o más características de datos erróneos son descartadas, lo que significa que no se incluyen en etapas posteriores del método.

15 Las lecturas en las que influyen de modo significativo los cambios de temperatura diurnos pueden ser características de datos irrelevantes y pueden descartarse, según ciertas formas de realización. Por ejemplo, si las lecturas de temperatura se toman en una mujer durante periodos extensos de noche, los descensos de temperatura central temporal que se producen en seres humanos justo antes de despertar pueden descartarse según ciertas formas de realización. Los cambios de temperatura diurna que no están conectados con niveles de hormonas femeninas y, por tanto, no relacionados con la ovulación también pueden observarse en mamíferos machos. Por tanto, las lecturas de temperatura tomadas de mamíferos hembra que muestran características similares a las observadas en los machos de la misma especie pueden tenerse en cuenta opcionalmente como característica de datos erróneos o irrelevantes y descartarse.

25 Las lecturas que se identifican como elevadas debido a enfermedad por algoritmos de reconocimiento de patrones pueden reconocerse de manera que tengan una o más características de datos erróneos o irrelevantes y ser descartadas.

30 Las lecturas que tienen lugar con el comienzo del uso, o el final del uso, del dispositivo y que pueden atribuirse al dispositivo mientras alcanza un nuevo equilibrio térmico pueden reconocerse como las poseedoras una o más características de datos erróneos o irrelevantes y ser descartadas.

### **Obtención de una o varias temperaturas representativas**

#### **Valores durante el periodo extenso**

35 Con el fin de comparar y analizar lecturas de temperatura obtenidas de diferentes periodos extensos, es necesario obtener uno o varios valores de temperatura representativos para cada periodo extenso u obtener una medida comparativa entre medidas seleccionadas en periodos extensos. Por ejemplo, se establece una comparación entre puntos de medida únicos equiparables en el tiempo dentro de dos o dentro de varios periodos extensos. Según ciertas formas de realización preferidas se obtiene un único valor representativo para cada periodo extenso. Según  
40 otras formas de realización se obtienen varios valores de temperatura representativos para cada periodo extenso. Un periodo extenso dura normalmente varias horas. Los valores de temperatura representativos pueden obtenerse, por ejemplo, para cada intervalo de hora y media hora del periodo extenso. Preferentemente, dentro de cada periodo de 24 horas se obtiene un único periodo extenso de un único valor de temperatura representativo para cada periodo extenso.

45 Los valores de temperatura representativos pueden obtenerse, por ejemplo, mediante cualquiera de las etapas siguientes:

50 - Calcular la media de las lecturas de temperatura no descartadas reunidas durante el periodo extenso completo o reunidas durante un intervalo de tiempo específico del periodo extenso (si se va a obtener más de un valor representativo para cada periodo extenso).

55 - Calcular la mediana de las lecturas de temperatura no descartadas reunidas durante el periodo extenso completo o reunidas durante un intervalo de tiempo específico del periodo extenso (si se va a obtener más de un valor representativo para cada periodo extenso).

- Calcular e la moda (lectura de la temperatura que se produce con mayor frecuencia) a partir de los datos reunidos durante el periodo extenso completo o reunidos durante un intervalo de tiempo específico del periodo extenso (si se va a obtener más de un valor representativo para cada periodo extenso).

60 - Elegir la lectura o lecturas de temperatura a una distancia temporal particular con respecto al inicio o al fin de un intervalo de lecturas de temperatura no descartadas. Por ejemplo, el valor representativo puede escogerse como la lectura de temperatura tomada a medio camino en los intervalos de lecturas de temperatura no descartadas. Alternativamente pueden escogerse valores representativos como las lecturas de temperatura tomadas a intervalos



regulares durante un intervalo de lecturas de temperatura no descartadas, por ejemplo, cada hora o cada media hora.

5 - Mediante el uso de desviaciones de puntos de medida únicos a partir de un modelo representativo o idealizado de cambio de temperatura diurna, por ejemplo calculando una desviación típica, una varianza o momentos altos.

10 - Calcular una derivada o integral de las lecturas de temperatura con el tiempo reunidas durante el periodo extenso completo o reunidas durante un intervalo de tiempo específico del periodo extenso (si se va a obtener más de un valor representativo para cada periodo extenso). Por ejemplo, la pendiente que representa la velocidad de cambio de temperatura.

15 Según ciertas formas de realización preferidas, todas las lecturas de temperatura que permanecen después de descartar las que tengan una o más características de datos erróneos o irrelevantes se usan como valores de temperatura representativos.

20 Los autores de la invención han descubierto inesperadamente que, al contrario de la enseñanza del documento DE-3.342.251 que sugiere que las lecturas de temperatura máxima y mínima para cada periodo extenso sirven como buenos valores de temperatura representativos, es preferible obtener un valor de temperatura representativo que no está influido, o no está influido significativamente, por las lecturas máxima o mínima para el periodo extenso. Entre los ejemplos de dichos valores se incluye la "media recortada" de las lecturas de temperatura. Para obtener dicha media recortada se descarta un número predeterminado de las lecturas más bajas y un número predeterminado de las lecturas más altas obtenidas durante un periodo extenso y se calcula la media de aquellas lecturas que se mantienen. La media y el percentil medio (por ejemplo, los valores del percentil 10° a 90° o el percentil 20° a 80° o el percentil 30° a 70° percentil son también relativamente inmunes a los efectos de otras lecturas de temperatura y se prefieren de acuerdo con ciertas formas de realización de la invención.

30 Un descubrimiento sorprendente adicional de los autores de la invención es que es más probable que se obtengan lecturas de temperatura irrelevantes debido al calentamiento del sujeto hembra que por el enfriamiento del sujeto (es decir, es más probable que la temperatura de una mujer durante un periodo extenso de noche (dormida) se desvíe de su verdadera temperatura corporal basal en una dirección ascendente más que descendente). Es decir, es más probable que una mujer experimente un aumento de temperatura temporal e irrelevante que una disminución de temperatura temporal e irrelevante. El motivo de ello no se comprende plenamente pero puede observarse de forma fiable en la mayoría de las mujeres y, por tanto, se supone que es un factor de un fenómeno fisiológico subyacente y universal.

35 Esta observación significa que puede obtenerse un mejor valor de temperatura representativo para un periodo extenso mediante el uso de un algoritmo que proporciona una mayor ponderación estadística a lecturas de temperatura que son menores que la mediana de lectura de temperatura que la que se da a las lecturas de temperatura que son mayores que la mediana de lecturas de temperatura (mientras, naturalmente, al mismo tiempo se da una ponderación baja a la lectura de temperatura mínima y a aquellas lecturas cerca de la lectura de temperatura máxima).

40 Se ha encontrado que el percentil 25° de lecturas de temperatura no descartadas constituye un valor de temperatura representativo especialmente adecuado para un periodo extenso. Otras lecturas cercanas al percentil 25° de lecturas de temperatura no descartadas también servirán.

45 Según ciertas formas de realización preferidas el valor de temperatura representativo para un periodo extenso es el valor de percentil 10° a 60° de las lecturas de temperatura no descartadas. Más preferentemente es el valor de percentil 11° a 50°, más preferentemente el valor de percentil 12° a 40°, más preferentemente el valor de percentil 12° a 46°, más preferentemente el valor de percentil 14° a 44°, más preferentemente el valor de percentil 14° a 42°, más preferentemente el valor de percentil 15° a 40°, más preferentemente el valor de percentil 16° a 38°, más preferentemente el valor de percentil 17° a 37°, más preferentemente el valor de percentil 18° a 35°, más preferentemente el valor de percentil 19° a 33°, más preferentemente el valor de percentil 20° a 31°, más preferentemente el valor de percentil 21° a 29°, más preferentemente el valor de percentil 22° a 28°, más preferentemente el valor de percentil 23° a 27°, más preferentemente el valor de percentil 24° a 26°. Con la máxima preferencia es el valor de percentil 25°.

#### **Etapas ii y iii del método realizadas conjuntamente**

60 Se entenderá que en algunas circunstancias las lecturas de temperatura pueden someterse al procesamiento que producirá el descarte de datos erróneos e irrelevantes y la obtención de un valor de temperatura representativo. En estas circunstancias se puede ver que las etapas ii y iii del método de la invención tienen lugar simultáneamente. Por ejemplo, si se van a tomar lecturas de temperatura en bruto de un periodo de tiempo extenso y se calcula una media recortada se descartarían lecturas de temperatura atípicas (que serán probablemente datos erróneos o

irrelevantes) y se obtendría un valor de temperatura representativo en una sola etapa. Aunque las dos etapas pueden tener lugar simultáneamente debe observarse que ii), la identificación y el descarte de lecturas de temperatura que tengan una o más características de datos erróneos o irrelevantes, y iii), la obtención de uno o varios valores de temperatura representativos durante el periodo extenso, deben tener lugar de acuerdo con un método de la invención.

#### **Repetición durante múltiples periodos extensos**

Las etapas de toma de múltiples lecturas de temperatura durante un periodo extenso, el descarte de lecturas de temperatura que tengan las características de datos erróneos o irrelevantes y la obtención de uno o varios valores de temperatura representativos para cada periodo extenso, se repiten durante múltiples periodos extensos.

Preferentemente dichas etapas se repiten durante al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ó 26 periodos extensos (en general, se prefiere un número mayor para el periodo extenso). Con la máxima preferencia dichas etapas se repiten durante múltiples periodos extensos que cubren varios días (preferentemente con un periodo extenso cada día).

Preferentemente dichas etapas se repiten durante al menos un ciclo ovulatorio completo, más preferentemente durante varios ciclos.

Preferentemente dichas etapas se repiten durante un número suficiente de periodos extensos de manera que es de esperar que dichos periodos extensos se extiendan durante un periodo de tiempo suficiente para que tenga lugar un (o preferentemente más de uno) ciclo ovulatorio en un mamífero hembra fértil arquetípico de la especie de interés con independencia del hecho de que el mamífero hembra individual a partir del cual se toman las lecturas de temperatura pueda tener o no ciclos ovulatorios. Preferentemente dichas etapas se repiten durante un número suficiente de periodos extensos de manera que exista al menos un periodo extenso en la mayor parte de los días de un ciclo ovulatorio. Por motivos de comodidad e higiene no es apropiado que un dispositivo intravaginal de implantación interna se lleve durante los días de menstruación. En tales circunstancias es preferible que exista al menos un periodo extenso (preferentemente un único periodo extenso) correspondiente a todos y cada uno de los días del ciclo ovulatorio en los que no tiene lugar la menstruación.

#### **Análisis de valores de temperatura representativos**

La quinta etapa del método comprende el análisis de los valores de temperatura representativos obtenidos durante múltiples periodos extensos para uno o más patrones en los valores de temperatura representativos indicativos o predictivos de ovulación. Por "análisis de uno o más patrones indicativos o predictivos de ovulación" se entiende que el análisis es tal que si la ovulación ha tenido lugar o es inminente, el análisis identificará uno o más patrones indicativos o predictivos de ovulación. Si la ovulación no ha tenido lugar y no es inminente, no se identificarán dichos patrones.

Según ciertas formas de realización, se prefiere que los múltiples periodos extensos para que se analicen esos valores de temperatura representativos comprendan al menos 3 periodos extensos, más preferentemente al menos 5 periodos extensos, más preferentemente al menos 7 periodos extensos, más preferentemente al menos 9 periodos extensos, más preferentemente al menos 12 periodos extensos, más preferentemente al menos 14 periodos extensos, más preferentemente al menos 16 periodos extensos, más preferentemente al menos 18 periodos extensos, más preferentemente al menos 20 periodos extensos, más preferentemente al menos 22 periodos extensos, más preferentemente al menos 24 periodos extensos, más preferentemente al menos 26 periodos extensos, con la máxima preferencia 28 o más periodos extensos.

Según ciertas formas de realización preferidas en las que cada periodo extenso corresponde a un periodo nocturno durante el cual se toman lecturas de temperatura, los múltiples periodos extensos para que los valores de temperatura representativos se analicen corresponden y son iguales en número a la totalidad de los días de un ciclo completo menos los días durante los cuales tiene lugar la menstruación.

Preferentemente dichos múltiples periodos extensos comprenden los reunidos durante al menos uno, preferentemente varios ciclos ovulatorios. Según ciertas formas de realización preferidas, dichos múltiples periodos extensos se extienden durante cada día de uno o más ciclos ovulatorios con la excepción de aquellos días en los que tiene lugar la menstruación, cuando es poco probable que se tomen datos de temperatura útiles y puede ser no deseable el uso de un dispositivo de registro de temperatura de implantación interna por motivos de comodidad e higiene.

Según ciertas formas de realización preferidas, dicho análisis tiene lugar en tiempo real, es decir, en cuanto se obtienen lecturas de temperatura para un periodo extenso, se obtienen uno o más valores de temperatura representativos y se someten a análisis en comparación con valores representativos obtenidos previamente de

manera que cualquier resultado del análisis puede señalizarse en la siguiente etapa del método sin requerir necesariamente que se hayan obtenido necesariamente todos los valores representativos.

5 Sin embargo, según otras formas de realización preferidas las lecturas de temperatura se reúnen para un ciclo menstrual completo (o para un ciclo menstrual completo con la excepción de los días en los que la obtención de lecturas de temperatura por accidente o intención no tuvo lugar) y se almacenan. Al terminarse ese ciclo (señalizado por el inicio de la menstruación), se emprenden lecturas de temperatura procesadas para dar valores representativos y análisis del ciclo que acaba de terminar.

10 El análisis de los valores de temperatura representativos implica la identificación de un patrón en los valores de temperatura representativos indicativos o predictivos de ovulación sólo si dicho patrón está presente en los valores de temperatura representativos. En una mujer anovulatoria, el análisis implicará la búsqueda pero no el hallazgo de dichos patrones.

15 Entre los patrones en valores de temperatura representativos indicativos o predictivos de ovulación se incluyen el máximo de temperatura corporal asociado con el máximo de LH que tiene lugar justo antes de la ovulación y el descenso de temperatura temprano con el aumento en estradiol.

20 Dado que el descenso de temperatura asociado con el aumento en el estradiol se produce tempranamente y el periodo de máxima fertilidad en seres humanos es de varios días antes de la ovulación, se prefiere que el método de la invención detecte el descenso de temperatura asociado al estradiol. El solicitante no conoce ningún dispositivo extraíble de la técnica anterior que sea capaz de detectar con precisión este descenso de temperatura debido a que su magnitud es pequeña. El dispositivo de la presente invención en sus formas de realización preferidas es capaz de detectar de forma fiable el descenso de temperatura asociado al estradiol debido a su alta precisión en medida de  
25 temperaturas y el procesamiento de datos innovador (por ejemplo, el descarte de datos erróneos e irrelevantes).

Por ejemplo, los métodos de identificación de patrones que pueden usarse se han descrito ya en la literatura especializada. Véase, por ejemplo, McCarthy y col. (1983) A comparison of methods to interpret the basal body temperature graph. *Fertility Sterility* 41:640-646. Por ejemplo el método de "tres de seis" en el que la ovulación se indica cuando se registran tres valores consecutivos de temperatura representativos, todos los cuales están por encima de la media de los valores de temperatura representativos de los últimos seis días en curso. Se considera que se ha producido la ovulación en el día anterior al primer día de los 3 días consecutivos que muestra valores de temperatura representativos elevados. Según la aplicación habitual de esta regla, un solo día corresponde a un  
30 único valor de temperatura representativo.

35 Pueden emplearse también métodos similares, pero más sofisticados. Están basados esencialmente, como los métodos anteriores, en métodos estadísticos de control de calidad y control de procesos y se describen, por ejemplo, en Ryan, T.P. (1989) *Statistical Methods for Quality Improvement* John Wiley & Sons, Nueva York; Wetherill, G.B. y Brown, D.W. (1991) *Statistical Process Control*. Chapman and Hall, Nueva York.

40 Para muchas mujeres la regla de "3 de 6" proporciona una determinación satisfactoriamente robusta del día de ovulación.

45 Sin embargo, tiene el inconveniente de que requiere que los valores de temperatura se hayan obtenido en cada uno de los 6 días anteriores a la ovulación. Esto tal vez no pueda conseguirse en la práctica cuando el ciclo es muy corto o irregular o porque tal vez se haya omitido la obtención de lecturas de temperatura en los 6 días.

50 Por tanto se propone usar en ciertas formas de realización preferidas una alternativa a la regla de "3 de 6" que puede usarse en lugar de la regla de "3 de 6" o como un método de análisis de respaldo para su uso cuando la regla "3 de 6" no consiga detectar la ovulación. De nuevo según la aplicación habitual de esta regla, se obtiene un único valor de temperatura representativo al día.

55 Según esta regla alternativa, la media de al menos tres valores de temperatura representativos consecutivos se obtiene y se compara con los 3 valores de temperatura representativos consecutivos. Si los 3 valores de temperatura consecutivos siguientes son mayores que la media, se considera que la ovulación ha tenido lugar en el correspondiente al primer valor de temperatura representativo. En caso contrario, se repite el análisis pero esta vez la media se obtiene a partir de 4 valores de temperatura representativos consecutivos. Si no se detecta la ovulación, se repite de nuevo el análisis pero esta vez se obtiene la media de 5 valores de temperatura consecutivos, y después de 6, 7, 8, 9, 10, etc., hasta que se detecte la ovulación o se alcance el final del ciclo.

60 En la regla de "3 de 6" o la versión mejorada descrita anteriormente para que se considere que se ha producido la ovulación, los 3 valores de temperatura representativos consecutivos deben ser mayores que la media (o bien la media de los 6 valores en curso como en la regla de "3 de 6" o bien la "media acumulada" en la regla mejorada descrita anteriormente) en más de una cantidad umbral preestablecida. Esa cantidad umbral debe establecerse en

un valor que proporcione detección fiable de ovulaciones genuinas con el mínimo de falsos positivos. Preferentemente, el valor umbral es de 0,08 a 0,25°C, más preferentemente de 0,09 a 0,24°C, más preferentemente de 0,10 a 0,23°C, más preferentemente de 0,11 a 0,22°C, más preferentemente de 0,12 a 0,21°C, más preferentemente de 0,13 a 0,20°C, más preferentemente de 0,14 a 0,18°C, más preferentemente de 0,15 a 0,17°C, más preferentemente de 0,16 a 0,17°C, con la máxima preferencia 0,1667°C. Si, según este método, se detecta más de una ovulación aparente, puede usarse un análisis adicional para decidir qué ovulación aparente tiene más probabilidades de corresponderse con la ovulación verdadera. El análisis del valor de temperatura representativo puede repetirse con un valor umbral preestablecido aumentado por incrementos (según se explica anteriormente) hasta que se detecte un único episodio de ovulación aparente, o bien se considera el momento de los múltiples episodios de ovulación aparente y se elige el episodio que ocurre más cerca del día de ovulación esperado (calculado a partir de los datos obtenidos de ciclos anteriores o, si no están disponibles, de las medias de población) como el día de la verdadera ovulación.

Preferentemente, el método usado puede mejorarse adicionalmente usando datos históricos y una aproximación bayesiana a la evaluación o a la predicción. Los datos 'anteriores' (históricos) pueden proporcionarse a partir de datos de población disponibles en la literatura especializada o de datos disponibles de ciclo(s) registrado(s) anteriormente para el mamífero hembra individual o preferentemente a partir de datos de población y del ciclo o los ciclos anteriores del mamífero hembra individual. Por ejemplo, pueden usarse datos como las 'probabilidades específicas del día corregidas de embarazo clínico' según se proporcionan en Dunson y col. (2001) Assessing human fertility using several markers of ovulation. Statistics in Medicine 20 965-978 para mejorar el método de evaluación o predictivo en mujeres. Los datos "anteriores" se combinan con los datos actuales usando una metodología bayesiana para mejorar la evaluación o la predicción.

#### **Introducción de información suplementaria por el usuario**

Además de datos que proceden de las lecturas de temperatura registradas, según ciertas formas de realización los análisis de valores de temperatura representativos pueden implicar también el uso de información suplementaria introducida por el usuario.

Por ejemplo, puede requerirse que la usuaria identifique el primer día de su ciclo (primer día de menstruación) pulsando un botón en el dispositivo o introduciendo la fecha antes de la etapa de análisis del método. Esa información puede usarse para identificar la duración del ciclo y para situar la ovulación detectada en el contexto del ciclo completo.

Adicionalmente se sabe que la fiebre causada por infección puede afectar a la temperatura corporal basal. El método de la invención proporciona, por tanto, opcionalmente la facilidad de que estos días sean etiquetados o identificados por otros medios por el usuario y se excluyan del análisis posterior.

#### **Manejo de datos ausentes**

En ocasiones, un valor de temperatura representativo puede no haber estado disponible durante un periodo extenso en concreto. Tal puede ser el caso cuando no se han obtenido lecturas de temperatura para ese periodo extenso o cuando el usuario ha solicitado que el valor para ese periodo extenso se descarte (por ejemplo, identificando que ese periodo extenso ha tenido lugar durante un periodo de fiebre).

Pueden usarse métodos estadísticos apropiados para reducir al mínimo el impacto de los datos ausentes.

Por ejemplo, si se determina que el día de ovulación según se detecta mediante una temperatura corporal basal elevada ha tenido lugar un día después de un día para el que faltan datos, la ovulación puede haber tenido lugar de hecho en cualquiera de los dos días. El método de la invención puede incluir, por tanto, la etapa de decidir en qué día ha tenido lugar la ovulación con más probabilidad. Esta decisión puede implicar decidir en qué día es más probable el día de ovulación por comparación con datos anteriores de ciclos previos (o si dichos datos no están disponibles, datos de la media de la población).

#### **Provisión de información al usuario**

La parte final del método según la invención comprende el suministro de información relativa a la fertilidad del mamífero hembra a un usuario.

En su forma más sencilla, esa información puede proporcionarse visualmente (es decir, encendiendo una lámpara o LED o mediante la presentación de información gráfica en una pantalla de cristal líquido). Si el usuario es una mujer, la información puede proporcionarse directamente. Alternativa o adicionalmente, la información puede proporcionarse a una persona responsable de la supervisión médica o veterinaria del animal hembra. Por ejemplo la información puede proporcionarse al médico de una mujer o a un cirujano veterinario. Dicha provisión de información puede implicar la transmisión electrónica de una señal, por ejemplo a través de internet, por una red de radio

inalámbrica (por ejemplo, un SMS o mensaje de "texto") o por medio de una línea telefónica.

5 Según ciertas formas de realización, la información puede suministrarse a múltiples personas. Si el método es usado por una pareja humana con el fin de ayudar a elegir el momento del coito de manera que se eleve al máximo la posibilidad de concepción, puede enviarse una señal que indique la fertilidad inmediata o inminente a los dos miembros de la pareja mediante un mensaje de texto para permitirles planificar su relación sexual.

10 Si el método se usa como una ayuda al diagnóstico médico, puede no ser apropiado indicar la señal directamente al paciente ante la posibilidad de que la malinterprete (especialmente, mala interpretación en ausencia de otros resultados médicos) y de provocar ansiedad y sufrimiento innecesarios. En su lugar, la señal puede comunicarse al médico del paciente para su evaluación médica (que afecta normalmente a la factorización de otra información, por ejemplo, los resultados de análisis de sangre) antes de que se llegue a un diagnóstico y se comunique al paciente.

15 Según ciertas formas de realización, la información necesaria no se comunicará directamente al usuario. En su lugar, puede enviarse electrónicamente a un almacén de datos (por ejemplo, un servidor de archivos informáticos remoto) del que pueda ser recuperada en una fecha posterior por el paciente o por su supervisor médico.

20 Según ciertas formas de realización, la información se comunica inmediatamente a una mujer y se envía adicionalmente una señal a los registros médicos electrónicos de esa mujer para su recuperación en el futuro y cuando se necesite.

25 Según ciertas formas de realización, puede suministrarse información simplificada a la mujer (por ejemplo, el mensaje "las duraciones de su ciclo son irregulares, debe hablarlo con su médico") y suministrarse datos más detallados al médico de la mujer (incluyendo, en ciertas circunstancias, lecturas de temperatura en bruto o detalles de los valores de temperatura representativos para cada periodo extenso).

30 Según ciertas formas de realización preferidas, la información comunicada al usuario incluye una fecha de inicio predicha y una fecha de fin predicha de la siguiente "ventana de fertilidad" (es decir, el periodo durante el cual la inseminación tiene una probabilidad relativamente alta de producir un embarazo).

35 El método de la invención puede usarse para la detección de la ovulación como una ayuda para el diagnóstico de subfertilidad o infertilidad, por ejemplo, mediante la identificación de pacientes en las que la ovulación está ausente o se produce irregularmente. El diagnóstico de un trastorno de la ovulación puede permitir ofrecer un tratamiento quirúrgico o farmacológico apropiado y es posible vigilar el éxito, o lo contrario, del tratamiento dirigido a resolver el problema de ovulación. El método de la invención también ayuda a determinar el mejor momento para una IIU (Inseminación Intrauterina) o FIV (fecundación *in vitro*).

40 Alternativamente, la detección de algunos tipos de subfertilidad puede conducir a la recomendación de que tenga lugar una vigilancia adicional según la invención como una ayuda a la concepción.

La información relativa a la fertilidad de un mamífero hembra proporcionada por el servidor de archivos informáticos remoto a un usuario puede incluir una alerta específica de que han tenido lugar uno o más de los siguientes episodios:

- 45 (1) La hembra va a entrar en un periodo fértil predicho.  
 (2) La hembra acaba de ovular (es decir, detección de máximo de LH asociado con aumento de temperatura).  
 (3) La paciente no ha ovulado en más de 1, más de 2, más de 3, más de 4, más de 5, más de 6, más de 7, más de 8, más de 9 o más de 10 días desde la fecha de ovulación predicha.  
 (4) Se ha completado un ciclo anovulatorio.  
 50 (5) El ciclo es más de 1, más de 2, más de 3, más de 4, más de 5, más de 6, más de 7, más de 8, más de 9, o más de 10 días diferente en duración con respecto al ciclo anterior.  
 (6) Se ha detectado un ciclo monofásico (es decir, sin máximo de LH de preovulación detectado, indicativo posiblemente de baja producción de estrógenos).  
 (7) Duración de ciclo anómala. Por ejemplo, un duración del ciclo fuera de los percentiles 2,5 y 97,5 esperados para la especie, es decir, más de 37 días o menos de 20 días.  
 55 (8) Fase postovulatoria (es decir, número de días después de la detección de ovulación para iniciar el ciclo siguiente de menos de 9 días).

60 Si el usuario es una mujer a la que se está proporcionando información de fertilidad, la información proporcionada puede limitarse a información sobre fertilidad predicha en un momento futuro (es decir, punto 1 de la lista anterior). Los puntos 2 a 8 son útiles para fines de diagnóstico y, así, pueden proporcionarse con más utilidad a un usuario que es un médico responsable de la atención de la mujer para la que se está proporcionando información de fertilidad. Los puntos 3 a 8 son episodios asociados con infertilidad y subfertilidad. Sin embargo, las mujeres con fertilidad "normal" pueden experimentar ocasionalmente algunos de estos episodios. Por tanto, puede ser apropiado

proporcionar información a un usuario si los episodios 3 a 8 se producen un número suficiente de veces para indicar un problema de fertilidad, por ejemplo, si se producen más de dos veces en tres ciclos consecutivos cualesquiera.

5 Alternativamente, el método de la invención puede usarse para la detección de ovulación como una ayuda a la predicción de fertilidad en cualquier instante de tiempo en concreto, siendo dicha información útil como una ayuda para la concepción y como un método de anticoncepción. En tales circunstancias puede ser preferible que la señal proporcionada al usuario sea una simple indicación binaria de "fértil" (ovulación detectada o predicha como inminente) o "no fértil" (ovulación no detectada o inminente). Cuando el método se usa como una ayuda para la concepción, es posible programar que la cópula (o la inseminación artificial) tenga lugar cuando se da una indicación de "fértil". Cuando el método se usa como una forma de anticoncepción, puede tenerse sexo sin protección cuando se da una indicación de "no fértil". Una indicación de "fértil" informa al usuario de que se abstenga del sexo o de que use una forma suplementaria de anticoncepción (por ejemplo, un método de anticoncepción de barrera, como un preservativo).

### 15 **Predicción del periodo fértil**

El descenso de temperatura asociado al estradiol sigue a la ovulación en 4 días aproximadamente. La detección de este descenso puede usarse, por tanto, para identificar el inicio de la "ventana de fertilidad".

20 Sin embargo, para métodos basados en la detección de aumentos de temperatura asociados con la inundación de LH, el aumento de temperatura se detecta al final de la "ventana de fertilidad". La detección de la inundación de LH llega, por tanto, demasiado tarde para informar al usuario del momento de la ventana de fertilidad en el ciclo actual. Sin embargo, puede usarse para determinar el día de ovulación que puede usarse para predecir la ventana de fertilidad en el ciclo siguiente.

25 Según dichos métodos, se determina el día de ovulación en el ciclo actual. Al principio del ciclo siguiente se predice el día de ovulación basándose en el día de ovulación (es decir, el número de días desde el inicio del ciclo) observado en ciclos anteriores (por ejemplo, puede estimarse que el día de ovulación tiene lugar en la mediana del día en que tuvo lugar hasta los 12 ciclos anteriores). Si no se conoce la información sobre los días de ovulación anteriores (como sucedería si el usuario hubiera empezado a usar el método recientemente), entonces pueden usarse los datos medios de población hasta que se disponga de datos mejores.

30 Una vez conocido el día de ovulación futuro, la "ventana de fertilidad" puede calcularse basándose en la suposición de que empieza 5 días antes de la ovulación y termina 1 día después de la ovulación.

### 35 **Uso en seguimiento de métodos de concepción asistida**

Varios métodos de concepción asistida implican la administración de fármacos que inducen una superovulación. Dichos métodos conllevan un riesgo de que tengan lugar múltiples fecundaciones y se produzcan embarazos múltiples. Con el fin de reducir al mínimo ese riesgo es útil saber cuántos óvulos se han liberado durante un episodio de ovulación en particular. El número de óvulos liberados posteriormente está correlacionado con la magnitud de la inundación de estradiol en preovulación y, por tanto, con el descenso de temperatura en preovulación.

45 Según ciertas formas de realización de la invención, el descenso de temperatura asociado al estradiol en preovulación puede observarse, y su magnitud analizarse, para dar una indicación del número de óvulos que pueden haberse liberado. Si parece haberse liberado un número elevado de óvulos el riesgo de embarazos múltiples será alto y puede decidirse abandonar el intento de fecundación (por ejemplo, fecundación por métodos naturales o por IUI) en el ciclo actual.

50 La invención proporciona también un dispositivo para proporcionar información relativa a la fertilidad de un mamífero hembra que comprende:

- un dispositivo de medida de temperatura de implantación interna adecuado para uso intravaginal para tomar múltiples lecturas de temperatura corporal del mamífero hembra durante múltiples periodos extensos;
- 55 - una memoria para almacenar dichas lecturas de temperatura;
- un procesador para identificar lecturas de temperatura que tengan las características de datos irrelevantes o erróneos y borren las lecturas que tengan las características de datos erróneos o irrelevantes o las etiqueten para descartarlas posteriormente; y para obtener uno o varios valores de temperatura representativos para cada periodo extenso, y para analizar los valores de temperatura representativos obtenidos durante múltiples periodos extensos para uno o más patrones en los valores de temperatura representativos indicativos o predictivos de ovulación; y
- 60 - un dispositivo de señalización para proporcionar información relativa a la fertilidad del mamífero hembra a un usuario.

Las características particulares identificadas como opcionales o preferidas con respecto a la descripción anterior del

método de la invención (por ejemplo, detalles del dispositivo de señalización, la información, los periodos extensos, el registro de lecturas de temperatura, las características de datos erróneos o irrelevantes, los valores de temperatura representativos, el análisis de valores de temperatura representativos y los patrones indicativos o predictivos de ovulación) son también opcionales o preferidos con respecto al dispositivo de la invención.

5 El dispositivo de medida de la temperatura es preferentemente un dispositivo de implantación interna que se introduce preferentemente en la vagina del mamífero hembra y se deja en ella durante un periodo de tiempo, por ejemplo, una semana, un mes o un periodo nocturno o durante varios días o durante todo un ciclo menstrual (preferentemente con la excepción del tiempo de menstruación), y registra la temperatura del mamífero hembra en intervalos regulares durante ese periodo.

Cuando se usa en la mujer el dispositivo tiene preferentemente forma suave por higiene y comodidad y un tamaño y una forma similares a un tampón. Puede fijarse un cordón adecuado al dispositivo para su fácil recuperación.

15 El dispositivo para indicar o predecir la ovulación en un mamífero hembra según la invención también comprende un dispositivo de señalización. Aunque el dispositivo de señalización puede proporcionarse en la misma unidad de implantación interna que el dispositivo de medida de la temperatura, está alojado preferentemente en una unidad separada (preferentemente una unidad de mesa o junto a la cama). La comunicación entre dos unidades puede requerir que una unidad esté conectada eléctricamente a la otra. Preferentemente, esto se evita. La comunicación puede realizarse mediante un enlace de radio inalámbrico. Con la máxima preferencia, la comunicación entre las dos unidades se conseguirá colocando la unidad de implantación interna en o muy cerca de la unidad de mesa de manera que la comunicación pueda tener lugar por medio de la proximidad mutua de bobinas de inducción en cada unidad.

25 La unidad de implantación interna debe dejarse en el mamífero hembra durante toda la noche, y se colocará preferentemente en la unidad de mesa durante el día. La unidad de mesa puede tener la forma adecuada para mantener la unidad de implantación interna colocada en ella. Por ejemplo, la unidad de mesa puede comprender un rebaje para recibir la unidad de implantación interna.

30 Pueden proporcionarse características en la unidad de implantación interna para ayudar a su orientación en la unidad de mesa. Por ejemplo, pueden proporcionarse características de forma y/o marcas visuales para asegurar que la alineación relativa de bobinas de inducción es tal que puede optimizarse la comunicación entre las dos unidades.

35 La unidad de implantación interna está preferentemente alimentada por pilas (por ejemplo, pilas recargables). La unidad de mesa puede estar también alimentada por pilas pero puede alimentarse cómodamente mediante la red eléctrica. Según una forma de realización preferida, las dos unidades se comunican por medio de bobinas de inducción próximas. Dichas bobinas pueden usarse también para recargar las pilas de la unidad de implantación interna a partir de la energía de la red eléctrica a la unidad de mesa. Según ciertas formas de realización preferidas la unidad de mesa está alimentada por una pila recargable. Esto permite guardarla en el baño, donde en general no se permite la red eléctrica. La unidad puede recargarse en otra parte de la casa durante los días de menstruación cuando el producto no está en uso.

45 Según ciertas formas de realización la unidad de implantación interna puede ser desechable después de un periodo de uso (por ejemplo, después del uso durante un número establecido de ciclos o durante un número establecido de días (por ejemplo, 120 ó 150 días)).

El dispositivo según la invención comprende memoria para almacenar las lecturas de temperatura.

50 En la configuración de dos unidades descrita anteriormente la memoria puede proporcionarse en cualquier unidad. Preferentemente, la unidad de implantación interna tiene memoria suficiente para almacenar las lecturas de temperatura realizadas durante un periodo extenso. Estos datos almacenados se transmiten a la unidad de mesa que también tiene una memoria para revisar dichos datos.

55 Según formas de realización alternativas la unidad de implantación interna no comprende memoria y las lecturas de temperatura se transmiten a la otra unidad en cuanto son realizadas (por ejemplo, mediante ondas de radio).

60 Según ciertas formas de realización la unidad de implantación interna comprende suficiente memoria para registrar las lecturas de temperatura durante un ciclo completo (o durante varios ciclos). No es preciso transmitir las lecturas a la unidad de mesa hasta el final del ciclo.

El dispositivo según la invención comprende un procesador. En la configuración de dos unidades descrita anteriormente el procesador se coloca preferentemente en la unidad de mesa.

5 El dispositivo según la invención también comprende un dispositivo de señalización. En la forma más simple este dispositivo puede ser una lámpara (por ejemplo, un LED). En la configuración de dos unidades descrita anteriormente, el dispositivo de señalización se proporciona preferentemente en la unidad de mesa. Según ciertas formas de realización preferidas, el dispositivo de señalización es una pantalla de cristal líquido proporcionada en la unidad de mesa.

10 Según ciertas formas de realización preferidas, el dispositivo de señalización proporciona información a una mujer que incluye las horas predichas de inicio y fin de su siguiente ventana de fertilidad. También puede proporcionársele un resumen simplificado de su fertilidad probable y mensajes que recomienden visitas a su médico cuando resulte apropiado.

15 En el caso de un dispositivo para su uso por una mujer, el dispositivo de señalización puede proporcionar, información a la mujer. Alternativamente, o adicionalmente, el dispositivo de señalización puede proporcionar una señal al médico de la mujer o a otra persona.

20 Mientras el método de la invención puede ser realizado por el dispositivo de la invención, también se proporciona que las lecturas de temperatura y/o los valores de temperatura representativos puedan ser enviados a un dispositivo de procesamiento remoto para su análisis. El resultado del análisis puede enviarse a continuación de nuevo al usuario en forma de información sobre fertilidad del mamífero hembra o almacenarse en un servidor informático para su acceso por usuarios autorizados y autenticados, que pueden incluir a la mujer y/o a su supervisor o supervisores médicos.

25 Según ciertas formas de realización preferidas se proporciona un método según la invención en el que una o más de etapas:

30 ii) identificar y descartar lecturas de temperatura que tengan una o más características de datos erróneos o irrelevantes;

iii) obtener uno o varios valores de temperatura representativos durante el periodo extenso;

35 v) analizar los valores de temperatura representativos obtenidos durante múltiples periodos extensos para uno o más patrones en los valores de temperatura representativos indicativos o predictivos de ovulación con el fin de proporcionar información relativa a la fertilidad del mamífero hembra a un usuario

son efectuadas por un dispositivo de procesamiento de datos remoto.

35 Por dispositivo de procesamiento de datos remoto se entiende un dispositivo remoto al usuario al que se transmiten las lecturas de temperatura y/o valores de temperatura representativos por telefonía, telefonía inalámbrica o mediante el uso de un protocolo de internet.

40 Una ventaja de realizar una o más de etapas ii), iii) y v) en un dispositivo de procesamiento de datos remoto es que el dispositivo de procesamiento de datos remoto puede ser compartido por múltiples usuarios y, por tanto, puede proporcionarse mayor potencia de procesamiento con mayor rentabilidad económica. Además, pueden proporcionarse mejoras o ampliaciones de software y hardware de forma más conveniente a un dispositivo central de procesamiento de datos que a dispositivos situados junto a usuarios individuales.

45 Una ventaja adicional de enviar las lecturas de temperatura y/o valores de temperatura al dispositivo de procesamiento de datos remoto es que puede proporcionarse mayor capacidad de memoria de manera que las lecturas o valores de un periodo extenso puedan almacenarse más cómodamente y usarse en el análisis de valores de temperatura representativos obtenidos de periodos extensos futuros. El almacenamiento de dichos datos permite acumular una imagen histórica de las lecturas de temperatura del mamífero hembra durante una serie de ciclos ovulatorios anteriores. Esos datos pueden compararse con los datos nuevos obtenidos con el fin de mejorar la precisión del análisis de los datos nuevos obtenidos.

50 Si el dispositivo de procesamiento de datos remoto se configura para ser compartido por múltiples usuarios, enviará lecturas de temperatura y valores de temperatura representativos desde múltiples usuarios. Esos datos pueden almacenarse. El análisis de los valores de temperatura representativos obtenidos de un único mamífero hembra puede realizarse comparándolos con los valores obtenidos de otros mamíferos hembra o comparándolos con datos derivados (por ejemplo, datos promedio) obtenidos de otros mamíferos hembra.

55 Se sabe que en los seres humanos existe una variación importante en sus ciclos ovulatorios entre mujeres. Compilando una base de datos en continuo aumento de valores de temperatura de múltiples mujeres, será posible determinar qué valores pueden verse como normales y qué valores pueden descartarse como anómalos. La identificación de valores anómalos puede ser un signo de subfertilidad o infertilidad y, por tanto, una ayuda para el diagnóstico de subfertilidad o infertilidad.

60



Se observará que existen cuestiones relativas a la confidencialidad y la protección de datos suscitadas por la transmisión de datos médicos a dispositivos de procesamiento de datos remotos y por el almacenamiento de dichos datos.

5 Se propone abordar estas cuestiones asignando un código de identificador único a cada mamífero hembra. Ese código se incorporará preferentemente en el equipamiento proporcionado para su uso por el mamífero hembra. Las lecturas de temperatura y/o valores de temperatura representativos enviados al dispositivo de procesamiento de datos remoto serán anónimos porque no se acompañarán de ningún identificador significativo de la mujer (por ejemplo, el nombre). El código de identificador único significa que la mujer sólo puede ser identificada por alguien que conozca el código que se ha asignado a la mujer. Puede ser cómodo que el código único se incorpore en el equipo y se proporcione a la usuaria y/o a su médico (por ejemplo, proporcionándolo en el paquete del equipo o en el manual de instrucciones).

15 Los resultados del análisis (es decir, la información relativa a la fertilidad del mamífero hembra) pueden almacenarse en un servidor informático remoto. La mujer y/o su médico serán las únicas personas que conocerán su código de identificación único. Podrán usar ese código para recuperar los datos sólo para esa mujer. Incluso si ellos (o cualquier otra persona) pudieran acceder a los datos de otras mujeres, la confidencialidad de esas otras mujeres no se vería comprometida porque, sin conocer el código de identificación único para las otras mujeres, dichos datos seguirían siendo anónimos en la práctica.

20 De acuerdo con ciertas formas de realización del método de la invención entre la etapa i) y la etapa ii) se proporciona una etapa adicional ia), o entre la etapa ii) y la etapa iii) una etapa adicional iia), o entre la etapa iii) y la etapa iv) una etapa adicional iia).

25 Dicha etapa adicional ia) comprende el etiquetado de las lecturas de temperatura con un identificador único y su transmisión a un dispositivo de procesamiento de datos remoto, en el que dichas etapas ii) iii) iv) y v) son realizadas por el dispositivo de procesamiento de datos remoto.

30 Dicha etapa adicional iia) comprende el etiquetado de las lecturas de temperatura con un código de identificador único y su transmisión a un dispositivo de procesamiento de datos remoto, en el que dichas etapas iii), iv) y v) son realizadas por el dispositivo de procesamiento de datos remoto.

35 Dicha etapa adicional iia) comprende el etiquetado de los valores de temperatura representativos con un código de identificador único y su transmisión a un dispositivo de procesamiento de datos remoto, en el que dichas etapas iv) y v) son realizadas por el dispositivo de procesamiento de datos remoto.

Las etapas realizadas antes de la etapa ia), la etapa iia) o la etapa iia) son realizadas por el terminal del usuario.

40 Según ciertas formas de realización preferidas, el método de la invención comprende una etapa adicional vi) después de la etapa v).

Dicha etapa vi) comprende:

45 a) transmitir dicha información relativa a la fertilidad del mamífero hembra al terminal del usuario

o

50 b) almacenar dicha información sobre fertilidad del mamífero hembra en un servidor informático para su recuperación por el terminal del usuario y; opcionalmente por uno o más terminales designados adicionales en posesión del código de identificador único.

Con el fin de realizar ciertas formas de realización del método de la invención, la invención proporciona también un terminal de usuario que comprende:

55 - un dispositivo de medida de temperatura de implantación interna adecuado para uso intravaginal para tomar múltiples lecturas de temperatura corporal de un mamífero hembra durante múltiples periodos extensos;  
 - una memoria para almacenar dichas lecturas de temperatura;  
 - medios para comunicar las múltiples lecturas de temperatura corporal, o un derivado de las mismas, almacenadas en la memoria a un dispositivo de procesamiento de datos remoto;  
 60 - medios para recibir información relativa a la fertilidad del mamífero hembra de un servidor de archivos informáticos remoto;  
 - un dispositivo de señalización para proporcionar dicha información relativa a la fertilidad del mamífero hembra a un usuario.

El dispositivo de medida de la temperatura, la memoria y el dispositivo de señalización, y su configuración en una o más unidades son preferentemente según se describe con respecto al dispositivo de la invención.

La invención proporciona también un dispositivo de procesamiento de datos remoto que comprende:

5 - medios para recibir múltiples lecturas de temperatura corporal de un animal hembra o un derivado de las mismas de un usuario;  
 - un procesador para identificar lecturas de temperatura que tengan una o más características de datos irrelevantes o erróneos y borren dichas lecturas o las etiqueten para su descarte posterior; y para obtener uno o varios valores  
 10 de temperatura representativos para cada periodo extenso; y para analizar los valores de temperatura representativos obtenidos durante múltiples periodos extensos para uno o más patrones en los valores de temperatura representativos indicativos o predictivos de ovulación y, con ello, proporcionar información sobre la fertilidad del mamífero hembra a un servidor de archivos informático para su posterior recuperación por un usuario, en el que dicho periodo extenso es una hora o más.

15 Las múltiples lecturas de temperatura corporal, la una o más características de datos irrelevantes o erróneos, los métodos de obtención de uno o varios valores de temperatura representativos para cada periodo extenso; y el análisis de los valores de temperatura representativos son preferentemente según se describe anteriormente en referencia al método de la invención.

20 La invención proporciona también un servidor de archivos informáticos remoto que guarda información sobre fertilidad de múltiples mamíferos hembra, estando la información relativa a cada mamífero hembra etiquetada con un código de identificador único correspondiente a un mamífero hembra individual, estando dicho servidor de archivos dispuesto para proporcionar a un usuario la información etiquetada con un código de identificador único en particular  
 25 en respuesta a la provisión de ese código al servidor de archivos informáticos remoto.

Según ciertas formas de realización preferidas el servidor de archivos informáticos remoto está recibiendo datos de una serie de mujeres que son pacientes de un médico especialista en fertilidad.

30 Preferentemente, el servidor de archivos informático proporciona almacenamiento a largo plazo de información sobre fertilidad de cada mujer.

Dicha configuración permitirá al médico responsable de la atención de la mujer, y en posesión del código de identificador único de esa mujer, solicitar los datos históricos de la mujer en forma numérica y gráfica para su  
 35 revisión como una ayuda para el diagnóstico y/o tratamiento.

Preferentemente, se proporciona al médico el software apropiado para permitir a dicho médico ver los datos recuperados del servidor.

40 Según ciertas formas de realización preferidas, al ordenador del médico se le proporciona software que se pone en contacto automáticamente con el servidor central de archivos informático, se identifica a sí mismo y a su lista de pacientes, y descarga sus datos. A continuación muestra al médico una "lista de puntos destacados" cuando este se conecta por la mañana. Dicha "lista de puntos destacados" destaca ante el médico información de pacientes para los que ha tenido lugar un episodio significativo (por ejemplo, la ovulación) y/o de pacientes en los que pueda requerirse  
 45 la intervención del médico.

Según ciertas formas de realización preferidas, el servidor de archivos informáticos remoto proporciona la información en una página web o en forma de mensajes de correo electrónico. Dicha configuración elimina la necesidad de que el médico tenga un software especializado para ver los datos recuperados del servidor porque los  
 50 vería usando un navegador web estándar o un software de cliente de correo electrónico.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la invención. Se entiende que las características técnicas específicas desveladas en el contexto de un ejemplo pueden aplicarse generalmente a la invención en su conjunto:

### 55 **Ejemplo 1**

La fig. 1 ilustra esquemáticamente un aparato y un método de acuerdo con una cierta forma de realización preferida de la invención. Debe entenderse que las características desveladas con respecto a esta forma de realización preferida pueden aplicarse a otras formas de realización de la invención.

60 Se proporciona a una mujer un terminal de usuario 1 que comprende un dispositivo de medida de la temperatura proporcionado en una unidad de implantación interna 2. La unidad de implantación interna 2 está diseñada para uso intravaginal y tiene forma suave por comodidad e higiene. Se proporciona con un cordón 3 para su fácil recuperación. El dispositivo de implantación interna se usa llevado en la vagina noche desde la primera noche

después del fin de la menstruación hasta el momento de comienzo del siguiente periodo menstrual. La unidad de implantación interna comprende un medio de medida de temperatura electrónico que toma múltiples lecturas de temperatura en intervalos de tiempo regulares durante el periodo nocturno. La unidad de implantación interna está alimentada por pilas y comprende una memoria unidad que registra las lecturas de temperatura tomadas durante el periodo nocturno. La unidad de implantación interna es impermeable y está sellada y, por tanto, puede desecharse cuando se agote la pila o bien se proporciona con una pila recargable y circuitos asociados de manera que pueda recargarse.

Cuando la mujer se despierta, retira la unidad de implantación interna y la lava en el cuarto de baño, por ejemplo enjuagándola bajo el grifo de agua corriente. Durante el día mientras la mujer está despierta y activa, la unidad de implantación interna se coloca en una unidad de mesa 4 que se proporciona también a la mujer y puede ser colocada cómodamente en el cuarto de baño. La unidad de mesa se proporciona cómodamente con un rebaje 5 en su superficie superior que está moldeado para mantener la unidad de implantación interna colocada en el mismo. La unidad de implantación interna y la unidad de mesa se proporcionan con bobinas de inducción que se disponen de manera que cuando la unidad de implantación interna se coloca en el rebaje de la unidad de mesa las bobinas de inducción entran en proximidad mutua de manera que las dos unidades pueden comunicarse (ilustrado por la flecha 6). Durante el día, las lecturas de temperatura almacenadas en la memoria de la unidad de implantación interna se transfieren a una memoria en la unidad de mesa. Si la unidad de implantación interna se proporciona con una pila recargable, la pila puede recargarse mediante la transferencia de energía eléctrica a través de las bobinas de inducción. Al final del día la mujer retira la unidad de implantación interna del rebaje y la coloca en su vagina de manera que pueda registrar su temperatura corporal durante la noche siguiente.

La unidad de implantación interna se dispone de manera que sólo registra lecturas de temperatura durante un periodo nocturno. Pueden emplearse varios métodos para asegurarse de ello. En un método preferido la unidad de implantación interna incluirá un reloj y se programará para registrar la temperatura sólo durante un periodo de tiempo en el que se espera que la mujer esté dormida. En otra forma de realización preferida, se indica a la mujer que, con la excepción de breves periodos de limpieza después de la retirada y antes de la inserción, el dispositivo debe colocarse en el rebaje de la unidad de mesa en todo momento en que no esté en la vagina. En dicha forma de realización la unidad de implantación interna se dispondrá para detectar si está o no en el rebaje y se programará para tomar lecturas de temperatura sólo cuando no esté en estrecha proximidad a la unidad de mesa. Puede programarse también para no registrar o descartar lecturas de temperatura tomadas en un breve periodo de tiempo (por ejemplo, 30 minutos) antes y después de colocarse en el rebaje del dispositivo de mesa. Un periodo de tiempo tan corto contendrá probablemente lecturas de temperatura erróneas provocadas porque la unidad de implantación interna se está lavando o por el tiempo de retardo térmico cuando se acaba de introducir y debe calentarse hasta la temperatura corporal. Según otra forma de realización, la unidad de mesa se proporciona con botones accionados por el usuario (7, 8) que pueden ser usados por la mujer para indicar al dispositivo que está a punto de introducirse el dispositivo o que acaba de retirar el dispositivo.

Según ciertas formas de realización preferidas se indica a la mujer que pulse un botón (en la unidad de implantación interna o más preferentemente en la unidad de mesa) para registrar cuándo está a punto de colocar la unidad de implantación interna y de irse a la cama. Pueden proporcionarse botones de entrada adicionales, por ejemplo, para que la mujer introduzca "días de fiebre" que deben descartarse del cálculo o para que la mujer indique el inicio de su ciclo (es decir, el primer día de menstruación).

Cuando la unidad de mesa 4 ha adquirido las lecturas de temperatura tomadas la noche anterior, esas lecturas se transmiten automáticamente a un sitio remoto (sitio remoto ilustrado por la línea discontinua 9, transmisión por flecha 10). La transmisión puede ser por telefonía inalámbrica o por medio de una línea telefónica o por medio de internet o por cualquier otra ruta conveniente para la cual se proporcionan protocolos de hardware (por ejemplo, módems) y software apropiados. Según ciertas formas de realización, la transmisión no debe tener lugar hasta que la mujer indique el final de su ciclo. A continuación pueden transmitirse valores de lecturas de ciclos completos. Según dichas formas de realización, puede proporcionarse un botón en una de las unidades (preferentemente la unidad de mesa) para que la mujer indique el fin de su ciclo y también inicie la transmisión de datos relativa al ciclo recién completado.

En el sitio remoto se proporciona un procesador 11 para analizar las lecturas de temperatura de acuerdo con el método de la invención, y un servidor de archivos 12 para almacenar las lecturas de temperatura y los resultados del análisis. El sitio remoto puede estar en comunicación con múltiples unidades de mesa que están siendo usadas por diferentes mujeres. Las lecturas de cada mujer se identifican etiquetándolas con la unidad de mesa apropiada con un código de identificador único.

La información sobre la fertilidad de la mujer puede retransmitirse a la unidad de mesa de la mujer y mostrarse en una pantalla de visualización 13 proporcionada en esa unidad, dicha información se almacenará también, etiquetada con el código de identificador único de la mujer, en el servidor de archivos.

Otros usuarios autorizados (representados por la caja de salida 14) en posesión del código de identificador único

apropiado pueden acceder también a la información relativa a la fertilidad de la mujer desde el servidor de archivos 4). Entre dichos usuarios adicionales pueden incluirse la pareja sexual de la mujer y su médico.

**Ejemplo 2**

**Lecturas de temperatura diurnas y nocturnas**

La fig. 2 muestra lecturas de temperatura tomadas cada cinco minutos usando un dispositivo intravaginal de medida de temperatura de implantación interna de una mujer individual durante dos días consecutivos (10 y 11 de junio). Este periodo de 48 horas comprendió periodos de tiempo diurnos cuando la mujer estaba despierta y activa y periodos nocturnos cuando la mujer estaba dormida; la barra en la parte inferior del gráfico muestra cuándo la mujer estaba despierta y cuándo estaba dormida. A partir del gráfico puede verse que las lecturas de temperatura nocturnas cuando la mujer estaba dormida están sujetas a menos fluctuaciones. Esto se debe a que están sujetas a menos cambios de temperatura irrelevantes. Estos datos sugieren que puede ser preferible obtener valores de temperatura representativos de lecturas de temperatura obtenidas durante un periodo de tiempo nocturno cuando la mujer está dormida.

La conclusión extraída de la fig. 2 está reforzada por los datos mostrados en la tabla mostrada a continuación que compara la desviación típica (DT) de lecturas de temperatura tomadas cada 5 minutos durante el día y durante un periodo de tiempo nocturno cuando el sujeto estaba dormido. Los datos se presentan para dos mujeres diferentes (sujeto 1 y sujeto 2) durante dos periodos de 24 horas para cada mujer.

Sujeto	DT de lecturas diurnas	DT de lecturas durante el sueño
1	0,266	0,112
1	0,453	0,122
2	0,286	0,088
2	0,289	0,111

**Ejemplo 3**

**Comparación de valores de temperatura representativos alternativos**

Las líneas A a E de la fig. 3 representan datos obtenidos de lecturas de temperatura tomadas cada 5 minutos de un dispositivo de registro de temperatura de implantación interna ("sensor personal") colocado intravaginalmente en una mujer desde el día 9 al día 26 de su ciclo.

En todos los casos la lectura obtenida durante periodos nocturnos se procesó según la invención para dar un único valor de temperatura representativo para cada día del ciclo.

La línea F representa una lectura de temperatura oral una vez al día.

La mujer de la que se obtuvieron los datos era de fertilidad normal y el ciclo mostrado era un ciclo ovulatorio. Por tanto, sería de esperar ver al principio un ligero descenso de temperatura y después un aumento de temperatura conforme avanza el ciclo.

La línea F muestra que las lecturas de temperatura oral muestran una gran fluctuación que se debe a la influencia de datos erróneos o irrelevantes.

Las líneas A y E muestran menos fluctuaciones de este tipo y, por tanto, demuestran las ventajas de tomar múltiples lecturas de temperatura nocturnas usando un dispositivo de implantación interna.

Las líneas A y E se representan a partir de valores de temperatura representativos que se obtienen, respectivamente, de las lecturas de temperatura máxima y mínima obtenidas durante cada periodo extenso. Puede observarse que, en comparación con las líneas B a D, las líneas A y E muestran un alto grado de fluctuaciones no deseadas y, por tanto, al contrario de lo que se enseña en el documento DE-3.342.251, el uso de lecturas de temperatura máxima y mínima como valores de temperatura representativos tiene inconvenientes y no debe preferirse.

Las líneas B, C y D muestran, respectivamente, valores de temperatura representativos obtenidos de la mediana, la media y el percentil 25 de las lecturas de temperatura en cada periodo extenso. Puede observarse que la media, la mediana y el percentil 25 son todos mejores valores de temperatura representativos que el máximo y el mínimo, y que el percentil 25 (línea D) es mejor que los otros valores representativos representados en el gráfico porque muestra menores fluctuaciones y se corresponde más estrechamente con la verdadera temperatura central de la

mujer.

**Ejemplo 4**

5 La fig. 4 muestra lecturas de temperatura obtenidas de una mujer durante periodos de tiempo nocturnos que se extienden a un único ciclo ovulatorio. La ovulación tuvo lugar en el día 16. Las lecturas de temperatura representadas demuestran que el método y el dispositivo de la invención son suficientemente sensibles para detectar no sólo el ascenso de temperatura asociado a la LH sino también el descenso de temperatura preovulatorio que se asocia con un aumento en los niveles de estradiol.

10

## REIVINDICACIONES

1. Un método de suministrar información relativa a la fertilidad de un mamífero hembra que comprende las etapas de:
- 5 (i) tomar múltiples lecturas de temperatura en el mamífero hembra durante un periodo extenso;
- (ii) identificar y descartar lecturas de temperatura que tengan una o más características de datos irrelevantes o erróneos;
- 10 (iii) obtener uno o varios valores de temperatura representativos durante el periodo extenso;
- (iv) repetir las etapas (i) a (iii) a lo largo de múltiples periodos extensos;
- 15 (v) analizar los valores de temperatura representativos obtenidos a lo largo de múltiples periodos extensos para uno o más patrones en los valores de temperatura representativos indicativos o predictivos de ovulación con el fin de proporcionar información relativa a la fertilidad del mamífero hembra a un usuario, en el que los valores de temperatura representativos no son las lecturas de temperatura máxima o mínima obtenidas durante el periodo extenso, **caracterizado porque** dicho periodo extenso es una hora o más y **porque** dichas lecturas de temperatura se toman usando un dispositivo de medida de temperatura de implantación interna que se retira del mamífero hembra durante el día.
- 20
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha información relativa a la fertilidad del mamífero hembra es:
- 25 a) información que identifica el momento de la ovulación,
- b) una indicación binaria de "fértil" o "no fértil",
- 30 c) una indicación del momento del siguiente periodo fértil,
- d) una indicación de fertilidad normal, subfertilidad o infertilidad, o
- 35 e) una indicación del número de óvulos liberados después de hiperestimulación ovárica.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho periodo extenso es de al menos 4 horas.
4. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se toman al menos 25 lecturas de temperatura en dicho periodo extenso.
- 40
5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se descartan lecturas de temperatura si son características de datos irrelevantes o erróneos por alguna razón de las siguientes:
- 45 a) ser más de 2°C mayor o menor que la temperatura normal de dicho mamífero hembra,
- b) diferir con respecto a los valores precedente o siguiente en un grado tal que indica velocidades de calentamiento o enfriamiento de más de 0,2°C por minuto,
- 50 c) ser una sola lectura o relativamente pocas lecturas que difieren tan sustancialmente de las otras lecturas de temperatura reunidas durante el mismo periodo extenso que es poco probable que indiquen un cambio de temperatura verdadero,
- d) ser características de fluctuaciones de temperatura diurnas no relacionadas con los niveles de hormonas femeninas y por tanto no relacionadas con la ovulación, o
- 55 e) por ser etiquetadas como tales por una entrada de usuario.
6. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho valor o valores de temperatura representativos durante el periodo extenso se obtienen:
- 60 a) calculando la media de las lecturas de temperatura no descartadas reunidas durante el periodo extenso o una parte del mismo,

- b) calculando la mediana de las lecturas de temperatura no descartadas reunidas durante el periodo extenso o una parte del mismo,
- 5 c) calculando la moda (lectura de la temperatura que se produce con mayor frecuencia) de los datos reunidos durante el periodo extenso o una parte del mismo,
- d) eligiendo la lectura o lecturas de temperatura que tiene/n lugar a una distancia determinada en el tiempo desde el inicio o el fin de un intervalo de lecturas de temperatura no descartadas.
- 10 e) eligiendo todas las lecturas de temperatura que quedan después de que se descartan las que tienen una o más características de datos irrelevantes o erróneos, o
- f) eligiendo un único valor de temperatura representativo para cada periodo extenso que está en el percentil 11° a 50° de las lecturas de temperatura obtenidas para ese periodo extenso.
- 15 7. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que en múltiples periodos extensos para los cuales se analizan valores de temperatura representativos están comprendidos los reunidos durante al menos un ciclo ovulatorio.
- 20 8. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho patrón indicativo o predictivo de ovulación es el máximo de temperatura corporal asociada con el máximo de LH, o el descenso en la temperatura corporal asociado con un aumento en estradiol.
- 25 9. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho mamífero hembra es una mujer y dicha información relativa a la fertilidad de la mujer se la proporciona su médico.
10. Un dispositivo para proporcionar información relativa a la fertilidad de un mamífero hembra que comprende:
- 30 - un dispositivo de medida de temperatura de implantación interna adecuado para uso intravaginal para tomar múltiples lecturas de temperatura corporal del mamífero hembra durante múltiples periodos extensos;
- una memoria para almacenar dichas lecturas de temperatura;
- 35 - un procesador para identificar lecturas de temperatura que tengan una o más características de datos irrelevantes o erróneos y borrar dichas lecturas o etiquetarlas para que sean descartadas posteriormente; y para obtener uno o varios valores de temperatura representativos para cada periodo extenso; y para analizar los valores de temperatura representativos obtenidos durante múltiples periodos extensos para uno o más patrones en los valores de temperatura representativos indicativos o predicativos de ovulación; y
- 40 - un dispositivo de señalización para proporcionar información relativa a la fertilidad del mamífero hembra para el usuario, en el que los valores de temperatura representativos no son las lecturas de temperatura máxima o mínima obtenidas durante el periodo extenso, en el que dicho periodo extenso es una hora o más.
- 45 11. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicha información relativa a la fertilidad del mamífero hembra es según se define en la reivindicación 2, en el que dicho periodo extenso es según se define en la reivindicación 3, en el que dichas múltiples lecturas de temperatura son según se define en la reivindicación 4, en el que dichas una o más características de datos irrelevantes o erróneos son según se define en la reivindicación 5, en el que dicho valor o valores de temperatura representativos son según se define en la reivindicación 6, en el que dicho patrón en los valores de temperatura representativos indicativos o predictivos de ovulación es según se define en la reivindicación 8, en el que dicho dispositivo de señalización proporciona información relativa a la fertilidad del mamífero hembra de acuerdo con la reivindicación 9 y en el que dicha información sobre fertilidad se presenta en una forma adecuada para su uso de acuerdo con la reivindicación 18.
- 50 12. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el dispositivo de medida de la temperatura es un dispositivo de implantación interna adecuado para su introducción en la vagina del mamífero hembra.
- 55 13. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que una o más de etapas (ii), (iii) y (iv) son efectuadas por un dispositivo de procesamiento de datos remoto.
- 60 14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que entre la etapa (i) y la etapa (ii) se proporciona una etapa (ia) adicional, comprendiendo dicha etapa (ia) adicional el etiquetado de las lecturas de temperatura con un código de identificador único y su transmisión a un dispositivo de procesamiento de datos

remoto, en el que dichas etapas (ii), (iii), (iv) y (v) son efectuadas por el dispositivo de procesamiento de datos remoto, o en el que entre la etapa (ii) y la etapa (iii) se proporciona una etapa (iia) adicional, comprendiendo dicha etapa (iia) adicional el etiquetado de las lecturas de temperatura con un código de identificador único y su transmisión a un dispositivo de procesamiento de datos remoto, en el que dichas etapas (iii), (iv) y (v) son efectuadas por el dispositivo de procesamiento de datos remoto, o en el que entre la etapa (iii) y la etapa (iv) se proporciona una etapa (iiia) adicional, comprendiendo dicha etapa (iiia) adicional el etiquetado de los valores de temperatura representativos con un código de identificador único y su transmisión a un dispositivo de procesamiento de datos remoto, en el que dichas etapas (iv) y (v) son efectuadas por el dispositivo de procesamiento de datos remoto, o en el que después de la etapa (v) sigue una etapa (vi) adicional que comprende:

(a) transmitir dicha información sobre fertilidad del mamífero hembra a un terminal de usuario;

o

(b) almacenar dicha información sobre fertilidad del mamífero hembra en un servidor informático para su recuperación por el terminal de usuario; y opcionalmente por uno o más terminales dedicados adicionales en posesión del código de identificador único.

15. Un terminal de usuario que comprende:

- un dispositivo de medida de temperatura de implantación interna adecuado para uso intravaginal para tomar múltiples lecturas de temperatura corporal de un mamífero hembra durante múltiples periodos extensos en el que dicho periodo extenso es una hora o más;

- una memoria para almacenar dichas lecturas de temperatura;

- medios para comunicar las múltiples lecturas de temperatura corporal, o un derivado de las mismas, almacenados en la memoria en un dispositivo de procesamiento de datos remoto;

- medios para recibir información relativa a la fertilidad del mamífero hembra desde un servidor de archivos informáticos remoto; y

- un dispositivo de señalización para proporcionar dicha información relativa a la fertilidad del mamífero hembra a un usuario.

16. Un dispositivo de procesamiento de datos remoto que comprende:

- medios para leer múltiples lecturas de temperatura corporal de un animal hembra o un derivado de las mismas de un usuario;

- un procesador para identificar lecturas de temperatura que tengan una o más características de datos irrelevantes o erróneos y borren dichas lecturas o las etiqueten para que sean descartadas posteriormente; y para obtener uno o varios valores de temperatura representativos para cada periodo extenso; y para analizar los valores de temperatura representativos obtenidos durante múltiples periodos extensos con el fin de identificar un patrón en los valores de temperatura representativos indicativos o predictivos de ovulación y proporcionar con ello información relativa a la fertilidad del mamífero hembra a un servidor de archivos informático para su posterior recuperación por un usuario, en el que los valores de temperatura representativos no son las lecturas de temperatura máxima o mínima obtenidas durante el periodo extenso, en el que dicho periodo extenso es una hora o más.

17. Un servidor de archivos informáticos remoto que conserva información relativa a la fertilidad de múltiples mamíferos hembra, estando la información relativa a cada mamífero etiquetada, según el método de la reivindicación 14, con un código de identificador único que corresponde a un mamífero hembra individual, estando dicho servidor de archivos dispuesto para proporcionar a un usuario la información etiquetada con un código de identificador único especial como respuesta a la provisión de ese código al servidor de archivos informáticos remoto.

18. Uso de un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 ó 13 ó 14 como una ayuda para el diagnóstico de anovulación, como una ayuda para el diagnóstico de ovulación irregular, como una ayuda para la concepción, como un método anticonceptivo o para proporcionar una indicación del número de óvulos liberados después de la hiperestimulación del ovario.



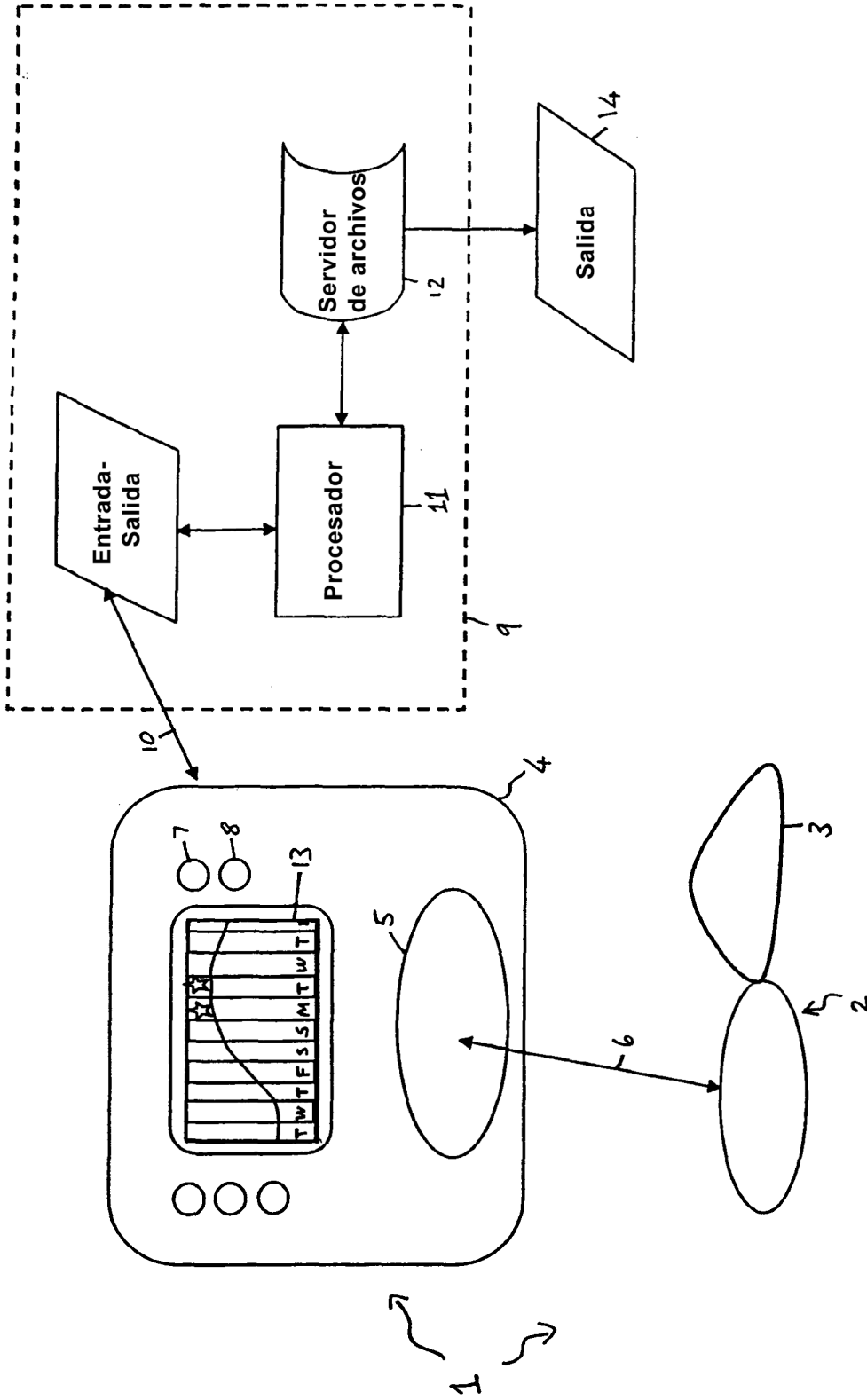


Fig. 1

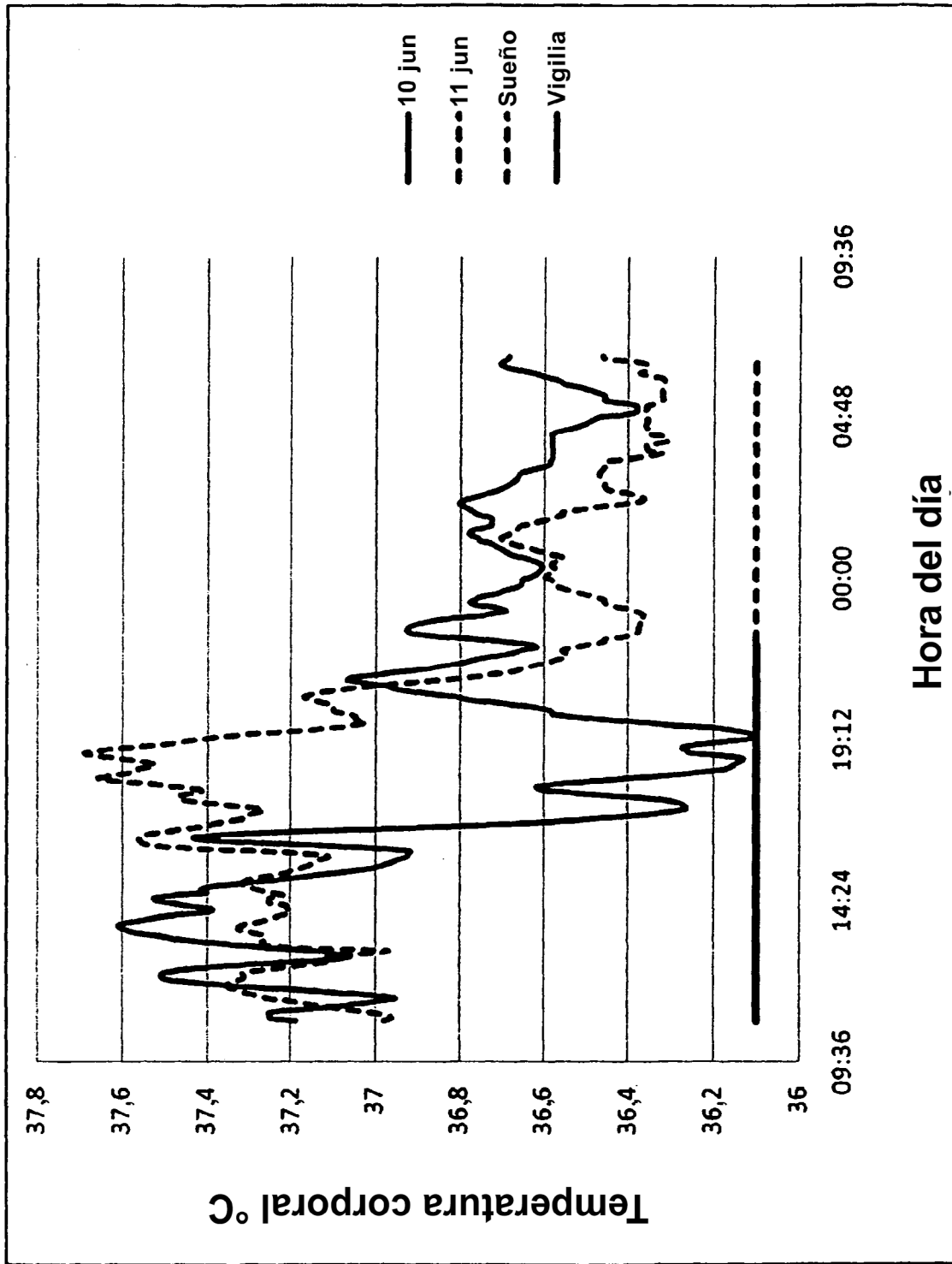


Fig. 2

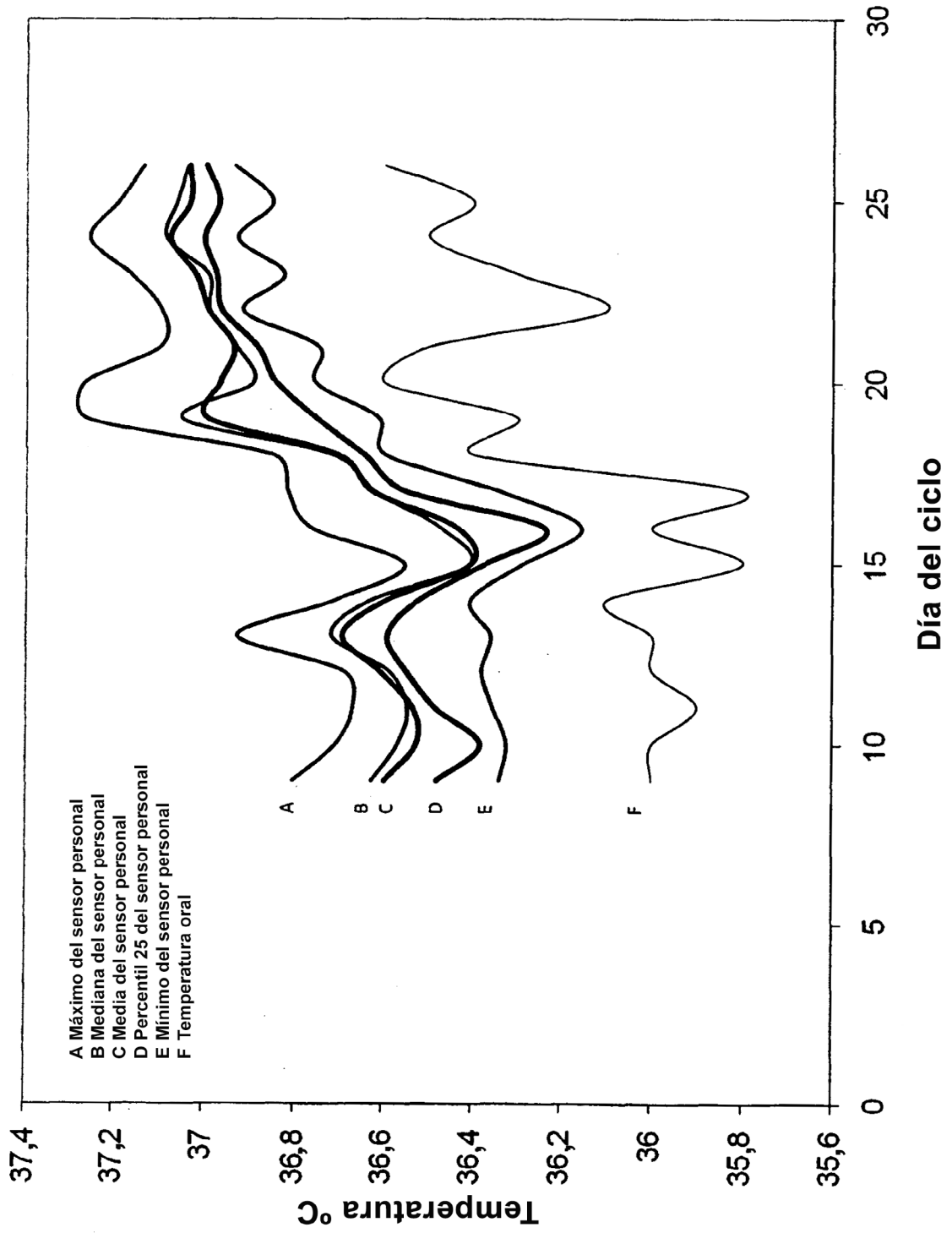


Fig.3

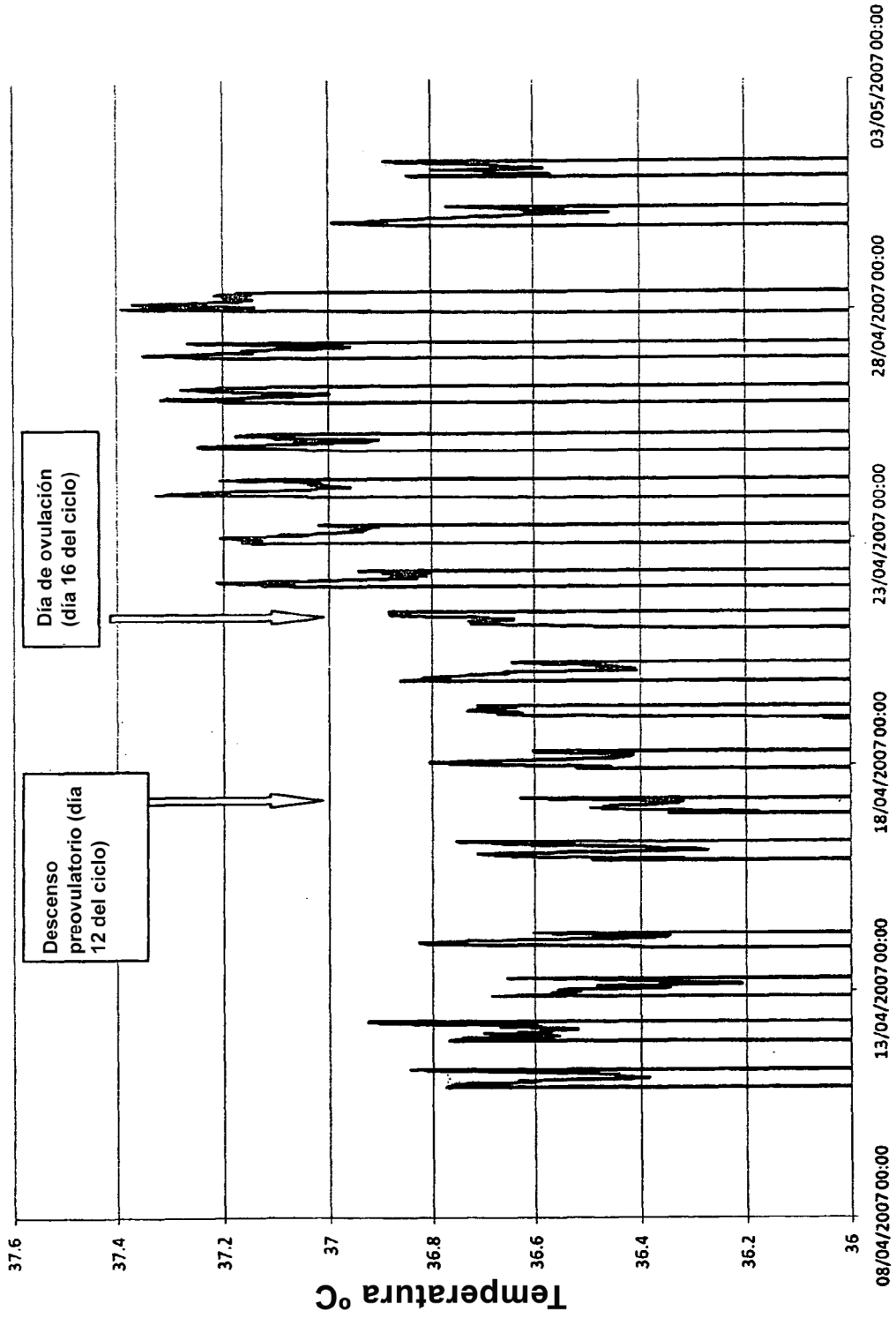


Fig. 4