

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/358579195>

Reconocimiento de la fertilidad: un signo de salud para la mujer

Chapter · February 2012

CITATION

1

READS

161

4 authors, including:



Len Blackwell

Massey University

100 PUBLICATIONS 1,637 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Juan Pablo del Rio

University of Chile

12 PUBLICATIONS 238 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Manuel Enrique Cortés Cortés

Universidad Bernardo O Higgins

171 PUBLICATIONS 768 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Diagnostic tests for human and animal fertility [View project](#)



Octavo Concurso de Investigación de Apoyo a la Docencia, UBO [View project](#)

RECONOCIMIENTO DE LA FERTILIDAD: UN SIGNO DE SALUD PARA LA MUJER

Comunicación en memoria del Dr. John Billings (1918 – 2007) y del Dr. James B. Brown (1919 – 2009).

Pilar Vigil ¹, Leonard F. Blackwell ², Juan Pablo del Río³ y Manuel E. Cortés ⁴

¹ Profesor Asociado, Pontificia Universidad Católica de Chile y Directora Programa Teen STAR.

² Profesor Asociado, Instituto de Ciencias Fundamentales, Universidad de Massey. Palmerston Norte, Nueva Zelanda.

³ Alumno, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Santiago, Chile.

⁴ Investigador, Departamento de Ciencias Animales, Facultad de Agronomía e Ingeniería Forestal, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

I. Introducción

La fertilidad es un estado biológico transitorio que depende del potencial de fertilidad de la pareja (Vigil *et al.*, 2006). Durante el ciclo de vida de la mujer, el ovario pasa por distintos estados en relación a su capacidad ovulatoria y de secreción hormonal. El concepto de ciclo ovárico como un continuo —conocido este como el «continuo ovárico»— considera que todos los tipos de actividad que se observan durante la vida reproductiva de la mujer constituyen respuestas a diferentes condiciones ambientales, con el propósito de asegurar la salud de la madre y la del niño, en el caso de ocurrir una concepción. El continuo ovárico comienza en el instante de la fecundación, cuando el cigoto empieza su desarrollo (Vigil *et al.*, 2006). Aproximadamente dos meses después de ocurrida la fecundación, las futuras ovogonias, llamadas células germinales primordiales (CGP o gonocitos) en este período, dejan el embrión y migran hacia el saco vitelino, hecho que les permite evadir el proceso de diferenciación celular embrionario. Alrededor de cuatro semanas más tarde, las CGP migran a la cresta gonadal, región del futuro ovario, se establecen ahí, se rodean de células somáticas y comienzan su proceso de diferenciación, formando millones de folículos primordiales. En este período se forman cerca de 7 millones de folículos primordiales, la mayoría de los cuales sufrirá atresia - proceso de degeneración - que reduce el número de folículos.

Al nacer una niña, esta tendrá entre 1 y 2 millones de folículos que contienen ovocitos; de los cuales solamente unos 475 completarán la foliculogénesis durante la ovulación (Lunenfeld y Insler, 1993).

Desde la perspectiva de la reproducción, la pubertad femenina puede ser considerada como el proceso por el cual ocurren los cambios hormonales que permitirán la expulsión de los ovocitos maduros desde el ovario, haciendo posible que suceda la fecundación (Roche, 1996). Para que la ovulación ocurra, el valor cúspide de hormona luteinizante (LH) debe ir precedido de la cúspide de estradiol (E_2). Para que esto suceda, debe acontecer una serie de eventos secuenciales que deben ocurrir de manera altamente sincronizada. Durante los primeros dos años siguientes a la menarquia pueden ocurrir ciclos anovulatorios ocasionales. Luego de esto, un ovario saludable tendrá ovulaciones regulares, caracterizadas por un ciclo de 24 a 36 días (Vigil, 2004a). Los ciclos ovulatorios normalmente son interrumpidos sólo por los estados de embarazo y lactancia, pero al finalizar estos dos períodos, se reestablece la actividad ovulatoria normal y la fertilidad. No obstante, el estrés psicológico o el ejercicio físico excesivo (Diddle, 1983; Mansfield y Emans, 1989) pueden causar una disfunción ovulatoria crónica, que requiere tratamiento médico. Anormalidades en la actividad ovárica, tales como ciclos cortos, anovulación o fases lúteas cortas, ocurren frecuentemente al aproximarse la menopausia, hecho que constituye un aspecto esperable en la vida reproductiva de la mujer.

El objetivo de este capítulo es presentar el conocimiento actual acerca de la importancia de monitorear la fertilidad en la mujer desde la menarquia a la menopausia, con especial énfasis en las metodologías de monitoreo de los ciclos menstruales y, en particular, en el reconocimiento de la fertilidad; entendido esto como la capacidad de reconocer la ocurrencia o no de la ovulación como signo de salud. Este conocimiento permite identificar los períodos de fertilidad e infertilidad que se presentan en la vida reproductiva de la mujer, así como algunas patologías que pueden ocasionar alteraciones reproductivas.

II. Monitoreo de la ovulación durante el ciclo menstrual

Los principales aspectos que debe considerar el reconocimiento de la fertilidad de la mujer son monitorear temporalmente la ovulación como el evento central del ciclo menstrual. La ocurrencia de ovulación en la mujer debe ser entendida como un signo de salud y como tal toda mujer debiera ser capaz de reconocerla. Predecirla en el tiempo para conseguir o evitar un embarazo también es importante para muchísimas personas. De esta forma, interesa un método que permita evaluar si un ciclo es adecuado según la condición de una determinada mujer y si éste es o no potencialmente fértil. Se sabe que los ciclos menstruales normales muestran cierta variabilidad que, como diversos fenómenos biológicos, sigue una distribución normal (Fehring *et al.*, 2006; Cole *et al.*, 2009). Por ejemplo, dependiendo del método de determinación, la duración del ciclo normal puede variar, como se ha mencionado, entre 24 a 36 días (Vigil, 2004a). Los ciclos menstruales también muestran una variabilidad considerable con respecto a la fertilidad de un ciclo a otro para una mujer dada, y también entre mujeres. Brown (2011) demostró que los diversos tipos de ciclos menstruales pueden ser clasificados en seis categorías principales, las cuales siguen un desarrollo determinado para que la mujer logre adquirir la fertilidad al comienzo de su vida reproductiva: i) ciclos sin actividad ovárica (*i.e.*, amenorrea), ii) ciclos con actividad anovulatoria con niveles estrogénicos fluctuantes, iii) ciclos con actividad ovárica anovulatoria con niveles estrogénicos constantemente elevados, iv) ciclos con folículo luteinizado sin ruptura, v) ciclos con ovulación seguida por una fase lútea deficiente, y vi) el ciclo ovulatorio con fase lútea adecuada; fértil (Brown, 2011). Lo anterior constituye una progresión continua que abarca casi todos los tipos de ciclos (*i.e.*, el continuo ovárico), del cual sólo el paso final, el ciclo ovulatorio fértil, es capaz de originar un embarazo viable. Ya que estas variantes pueden ocurrir en cualquier momento, y en cualquier ciclo, está claro que una comprensión satisfactoria del continuo requiere un método de monitoreo del ciclo mediante mediciones efectuadas diariamente.

En este sentido, existen varias formas de monitorear la fertilidad humana, siendo las principales las siguientes:

1. El ultrasonido, que permite visualizar las estructuras del ovario y la ovulación. Es de gran utilidad también en el monitoreo de los cambios que ocurren a nivel endometrial a consecuencia de las variaciones hormonales.

2. Los ensayos hormonales.
3. Los signos y síntomas dados por la mucosidad cervical, como lo utiliza el método de ovulación de Billings.
4. La temperatura basal corporal (TBC).
5. El embarazo.

Todos estos indicadores están relacionados entre sí y reflejan la acción de las hormonas producidas por los ovarios —principalmente los esteroides sexuales E_2 y progesterona (P_4). La figura 1 muestra un esquema de la comunicación entre la glándula pituitaria y el ovario.

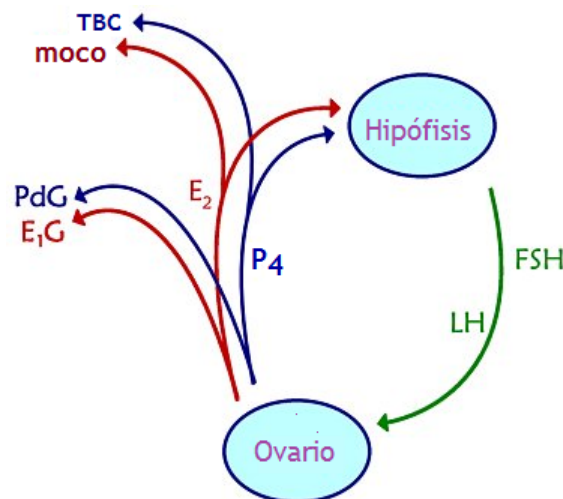


Figura 1. Diagrama esquemático que muestra la comunicación existente entre el ovario y la hipófisis. E_2 : estradiol, E_1G : glucorónido de estrona, FSH: hormona estimulante de los folículos, LH: hormona luteinizante, P: progesterona, PdG : glucorónido de pregnanediol, TBC: temperatura basal corporal.

Los niveles de la hormona estimulante de los folículos (FSH) ascienden al comienzo del ciclo hasta que los folículos son reclutados y uno de ellos alcanza un tamaño en el cual comienza a producir E_2 . Los niveles crecientes diarios de E_2 suprimen entonces los niveles de FSH hasta un punto donde no se reclutan más folículos y, eventualmente, desencadenan un alza en LH, lo cual causa la ovulación. Como respuesta a ésta, el cuerpo lúteo en desarrollo comienza a producir grandes cantidades de P_4 y los niveles elevados de E_2 y P_4 suprimen el posterior reclutamiento de folículos

hasta que ocurre la apoptosis del cuerpo lúteo, con lo cual el ciclo finaliza y el proceso comienza de nuevo. Las hormonas esteroidales sexuales son los indicadores primarios de la actividad reproductiva, representadas ya sea por el E₂ y la P₄ séricos o por sus metabolitos en la orina, glucorónido de estrona (E₁G) y glucorónido de pregnanediol (PdG), respectivamente. Los síntomas del moco cervical y la TBC son indicadores secundarios, estando determinados por los niveles cambiantes de los esteroides sexuales.

Para monitorear la fertilidad es necesario un método que permita un acceso no invasivo a la información en tiempo real sobre el estado de la actividad ovárica y que, al mismo tiempo, sea simple; además, debe ser acucioso, rápido, seguro y barato. En este sentido, las dos mejores maneras para monitorear la actividad ovárica son el ultrasonido, que entrega información estructural; y los ensayos hormonales, que brindan información funcional. Las pruebas sanguíneas claramente no son una alternativa viable para el monitoreo diario, razón por lo cual las pruebas urinarias son mejor aceptadas en la práctica clínica.

Entre las técnicas que han sido utilizadas para la medición urinaria de las hormonas ováricas, el Monitor Ovárico, diseñado por el Dr. James B. Brown, ha sido de gran utilidad para comprender la actividad ovárica. Este aparato ha permitido monitorear diariamente la producción de E₁G y PdG en miles de ciclos de mujeres de diferentes características. Además, se pudo relacionar la ocurrencia de dichos cambios con la percepción de los signos de humedad y sequedad por parte de las mujeres así como correlacionar los valores obtenidos con lo observado a través de ultrasonografía (Brown *et al.*, 1989).

La metodología del Monitor y del tubo para el ensayo han sido extensamente descritos (Blackwell *et al.*, 2003; Cooke *et al.*, 2007). El Monitor mide niveles de E₁G y de PdG en muestras de orina. La presencia de un folículo en crecimiento en el ovario es demostrado definitivamente por un incremento en la tasa de excreción basal de E₁G, la tasa de crecimiento de un folículo es paralela a un nivel creciente de E₁G y la ovulación es indicada por niveles crecientes de PdG que exceden cierto nivel umbral definido (Blackwell *et al.*, 1998; Brown, 2011).

En 1991 se publicó un estudio sobre la efectividad de la implementación del Monitor (Brown *et al.*, 1991) el cual fue posteriormente corroborado por estudios de la

Organización Mundial de la Salud (Blackwell *et al.*, 2003; Blackwell *et al.*, 2011). Este último estudio mostró que el Monitor entrega resultados tan acuciosos como los obtenidos con ensayos de referencia de laboratorio (Blackwell *et al.*, 2011). El Monitor ha sido usado para predecir la ovulación prospectivamente por el primer aumento en la tasa excreción de E₁G (Blackwell y Brown, 1992), para determinar el momento de ésta al reconocer la cúspide ovulatoria de E₁G y para confirmarla por el aumento asociado de PdG hasta unos 7 µmol/24 h (Blackwell *et al.*, 1998) y hasta unos 13,5 µmol/24 h dentro de los seis días siguientes al pico de E₁G (Brown, 2011). La información que entrega el Monitor también ha sido usada para comparar estas señales con los síntomas observados por la mujer, *e.g.*, los cambios en las características del moco cervical, tal como se efectúa en el Método de la Ovulación de Billings (Freundl *et al.*, 2010).

Los conocimientos adquiridos con el monitoreo diario de los valores urinarios de E₁G y PdG han permitido establecer que el inicio de la ventana de fertilidad en el ciclo menstrual está dado por el aumento de E₁G. También se ha determinado que la ovulación ocurre en el día después de la cúspide de E₁G y antes de que el alza de PdG iguale o exceda 7 µmol/24 h. Entre el inicio del alza de E₁G y la cúspide ovulatoria de E₁G normalmente existe un intervalo de unos 4 a 5 días (intervalo asociado a la máxima sobrevivencia de los espermatozoides en el moco cervical, que es de alrededor de una semana). Los síntomas mucosos generalmente ocurren como respuesta al alza inicial de E₂ que marca el inicio de la ventana de fertilidad en la mujer. El fin de la ventana de fertilidad está dado por el alza que se observa en la producción de PdG, relacionada con la luteinización del folículo.

Al evaluar un ciclo menstrual no es suficiente observar únicamente su duración o cuán larga es su fase lútea. A continuación se presenta un ciclo determinado por el monitor ovárico (Figura 2). Tiene una duración de 32 días, lo cual es considerado normal y el perfil hormonal así lo confirma.

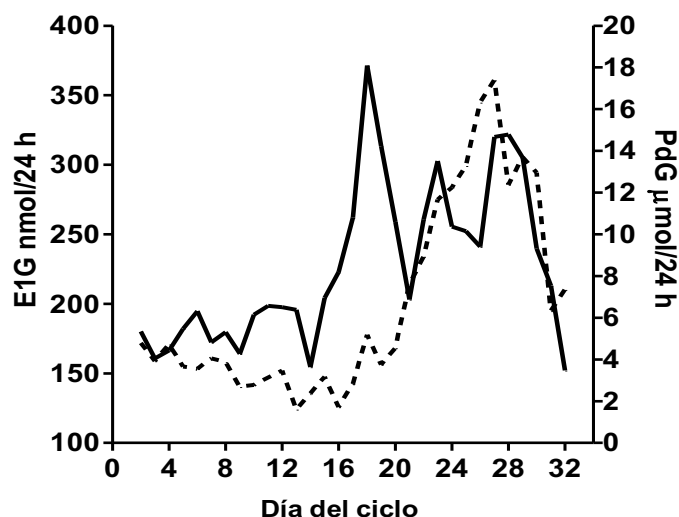


Figura 2. Ciclo menstrual normal con una duración de 32 días. E₁G: glucorónido de estrona (línea continua), PdG: glucorónido de pregnanediol (línea segmentada).

Los elementos clave identificados por los resultados diarios del Monitor son:

1. El día en que comienza el alza E₁G hacia su cúspide hormonal (esto ocurre en el día 15 en el ciclo indicado en la Figura 2).
2. El día cúspide de excreción de E₁G, ya que este día y el siguiente son los más fértiles (este es el día 18 en el ciclo indicado en la Fig. 2). Así, la advertencia de ovulación es de 4 a 5 días, asumiendo que ésta ocurre, en promedio, 36 h luego del día en que se observa la cúspide de E₁G.
3. El primer incremento de PdG en el día en que se observa la cúspide de E₁G (día 18 en el ciclo indicado en la Figura 2) o cercano a éste, siendo este hecho un buen marcador de la ovulación.
4. El día en que la tasa de excreción de PdG iguala o excede los 7 μmol/24 h —*i.e.*, el umbral de PdG—, lo cual marca el fin de la ventana de fertilidad (día 21 en el ciclo que se muestra en la figura 2). Así, la ventana de fertilidad en este ciclo (Figura 2), comprende desde el día 15 al día 20 (seis días).
5. El nivel de la tasa de excreción de PdG los seis días siguientes al día cúspide de E₁G, que es de 12,2 μmol/24 h. Éste debiera idealmente alcanzar 13,5 μmol/24 h para un ciclo fértil (Brown, 2011); pero, aunque el valor sea un poco menor, este ciclo es probablemente fértil, considerando la variabilidad estadística.

6. El valor máximo de PdG en la fase lútea (17 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$), teniéndose por una fase lútea normal un valor mayor que 13,5 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ (Brown, 2011).
7. La duración de la fase lútea, cuyo valor de 14 días, es considerado normal.

El monitoreo diario de los niveles de E_1G también es necesario para identificar el día cúspide de mitad del ciclo como un punto de referencia para el comienzo del monitoreo de los niveles de PdG por seis días. Se ha demostrado que el día cúspide mucoso sucede 1 día después de observado la cúspide de E_1G , por lo cual el día cúspide mucoso puede ser usado como un marcador alternativo y más simple.

En resumen, el monitoreo diario de los niveles de E_1G y de PdG permite completar la definición de la fase fértil del ciclo, identificar los días fértiles, además de brindar a la mujer o a los profesionales de la salud una información vital prospectiva acerca de la normalidad de los ciclos.

III. Eventos en el ciclo ovulatorio normal

Para comprender los aspectos de la fertilidad femenina tanto en estados fisiológicos así como fisiopatológicos es necesario identificar cada uno de los pasos secuenciales que ocurren en el ciclo menstrual (Vigil *et al.*, 2006). Dichos pasos son:

1. Incremento de los niveles de FSH, evento que causa el reclutamiento folicular (Miro y Aspinall, 2005).
2. Desarrollo de los folículos, lo cual genera un incremento en los niveles de E_2 (Catt y Pierce, 1978; Blackwell *et al.*, 2003).
3. Los niveles crecientes de E_2 , secretado por los folículos maduros, causan la proliferación del endometrio y un aumento en la cantidad de moco secretado por el cuello del útero, así como también cambio en el tipo de esta secreción y en el grado de apertura del orificio cervical (Noyes *et al.*, 1950; Johannisson *et al.*, 1989; Barros *et al.*, 1985; Vigil *et al.*, 1991; Morales *et al.*, 1993).

4. Se produce dominancia folicular (Armstrong y Webb, 1997).
5. Los estrógenos junto con la hormona inhibina ejercen una retroalimentación negativa, disminuyendo los niveles de FSH mientras que el folículo dominante continúa creciendo (Laven y Fauser, 2004).
6. Los estrógenos, secretados en cantidades crecientes por el folículo dominante, ejercen un cambio en el sistema de retroalimentación sobre el eje hipotálamo-hipófisis. El cual pasa de ser un sistema negativo hacia uno positivo (Hoff *et al.*, 1983; Ferin *et al.*, 1984).
7. La retroalimentación positiva del estrógeno sobre el eje hipotálamo-hipófisis provoca el cúspide (*peak*) de LH. Esta alza preovulatoria de LH inicia la luteinización del folículo y luego la ovulación. El ovocito es liberado desde el folículo, debido a que las paredes de éste han sido degradadas por prostaglandinas (la vida del ovocito es limitada, entre 12 a 24 h) (Ferin *et al.*, 1984).
8. Junto con el inicio de la luteinización del folículo, comienza la secreción de P₄ desde las células foliculares. Esta alza inicial de P₄ mantiene la fase de meseta de LH durante la cúspide de dicha hormona (Miyake *et al.*, 1980; Hoff *et al.*, 1983).
9. El patrón de liberación de LH ayuda en la formación del cuerpo lúteo, lo cual promueve el posterior desarrollo y mantención de una fase lútea adecuada (Miyake *et al.*, 1980; Hoff *et al.*, 1983; Miro y Aspinall, 2005).
10. El cuerpo lúteo produce P₄, y también estrógenos (Misao *et al.*, 1998; Blackwell *et al.*, 2003).
11. La P₄ modifica el endometrio proliferativo a un endometrio de tipo secretor. Esta hormona también afecta a la secreción cervical, la cual pasa del tipo estrogénico al tipo progestativo, siendo este último no apropiado para la migración de los

espermatozoides a través del cérvix. Si no ha ocurrido la fecundación, el cuerpo lúteo comenzará la regresión luego de unos 6 días.

12. La concentración de estrógenos y P_4 vuelve a los niveles observados en la fase folicular temprana aproximadamente unos 14 días luego de la formación inicial del cuerpo lúteo (Vollman, 1977; Miro y Aspinall, 2005).
13. Este descenso en la concentración de esteroides sexuales elimina la supresión endocrina ejercida sobre la FSH y LH, y entonces comienza un nuevo ciclo reproductor (Yen y Tsai, 1971; Miro y Aspinall, 2005).
14. Durante todo el ciclo el hipotálamo continúa produciendo la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) y la secreta continuamente en forma pulsátil (Lincoln *et al.*, 1985; Yen, 1991).

Estos pasos secuenciales que integran al continuo ovárico pueden experimentar modificaciones importantes durante la vida reproductiva de la mujer, estas obedecen a alteraciones hormonales según se ha documentado en estudios realizados con el Monitor Ovárico (Blackwell *et al.*, 2003; Blackwell *et al.*, 2011; Brown *et al.*, 2011; entre otros estudios). Los ciclos ovulatorios se interrumpen por situaciones tales como el embarazo y la lactancia (Vigil *et al.*, 1991). Pasadas estas etapas, la mujer restablece su actividad ovulatoria normal y, por ende, su fertilidad. Sin embargo, los ciclos también pueden verse alterados por otras causas, como el estrés psicológico, el ejercicio físico excesivo, la obesidad y cambios repentinos de peso corporal. Estos factores alteran el ciclo ovárico, produciendo una disfunción ovulatoria que puede llegar a ser crónica y requerir de tratamiento médico.

Un ejemplo de patrón diferente en el continuo ovárico ocurre cuando los niveles de estrógenos se mantienen elevados durante un tiempo prolongado, en valores similares a los observados en el alza preovulatoria. En este caso se podría liberar LH, aunque no en la cantidad necesaria para causar la ruptura del folículo y, por lo tanto, la ovulación. No obstante, los niveles secretados de LH serían suficientes para iniciar cierta luteinización del folículo, lo cual provoca una producción de P_4 menor a los encontrados en una fase lútea normal (Brown *et al.*, 1987). Ante esta situación, el

ultrasonido mostrará la presencia de un folículo luteinizado no roto (Blackwell y Brown, 1992).

IV. El moco cervical y su importancia en la fertilidad femenina

Las células caliciformes presentes en el epitelio que recubre el cuello del útero de la mujer producen moco cervical (Gipson, 2005), cuya cantidad y calidad varía durante el ciclo ovárico debido a los cambios en los niveles de las hormonas esteroidales sexuales (Gipson, 2005). El moco cervical está formado por dos fases, una acuosa, cuyo principal componente es agua junto a diversas sustancias solubles en ella, y otra gel, cuyo principal constituyente son las glicoproteínas conocidas como mucinas (Gipson *et al.*, 1999; Gipson, 2001). A la fecha, se ha identificado alrededor de 20 genes que codifican para mucinas diferentes y al menos 13 de ellos se expresan en el tracto genital femenino (Gendler y Spicer, 1995; Gipson *et al.*, 1997; Gipson, 2001; Gipson, 2005). Los estudios de secuenciación han permitido clasificar a las mucinas en dos categorías principales: i) las mucinas secretadas, representadas por mucinas grandes formadoras de geles y mucinas solubles más pequeñas, y ii) las mucinas asociadas a membranas (Gendler y Spicer, 1995; Moniaux *et al.*, 2001; Gipson, 2005). Las mucinas formadoras de geles son las proteínas más grandes conocidas y se asocian entre sí formando agrupaciones macromoleculares (Gipson, 2005) que son responsables de las propiedades reológicas del moco cervical, tales como su viscosidad y elasticidad (Desseyn *et al.*, 1998). En relación a su expresión, la mucina 5B es la principal formadora de geles expresada por el epitelio endocervical, y llega a su cúspide a mitad del ciclo (Gipson *et al.*, 1999; Gipson *et al.*, 2001). Asimismo, existe evidencia de otras mucinas que se expresan en la fase ovulatoria, tales como la mucina 4 (Gipson *et al.*, 1999; Gipson, 2001; Gipson *et al.*, 2001; Gipson, 2005).

Se han descrito dos categorías principales de moco cervical: el moco estrogénico (E) y el moco gestagénico (G, o progestativo). De acuerdo con el modelo de Odeblad, el moco E puede ser subdividido en los tipos EL, ES, y EP (Odeblad *et al.*, 1983; Billings *et al.*, 1989; Odeblad 1994; Vigil, 2004a). El tipo EL es el más abundante durante el período periovulatorio y el tipo EP aparece cercano a la ovulación (Ceric *et al.*, 2000; 2005). Todas las mucinas parecen disminuir en la medida que aumenta el nivel de P₄ en

la sangre (Gipson *et al.*, 1997). Por otra parte, durante la fase lútea predomina el moco G (Vigil, 2004a).

En la mitad del ciclo el moco cervical se presenta en mayor cantidad, tiene más mucinas y su contenido de agua es mayor en comparación a la fase lútea (Vigil *et al.*, 1991; Morales *et al.*, 1993). Debido a su carácter hidrofílico, el incremento en la cantidad de mucina en el canal cervical probablemente ocasiona una mayor retención de agua, asegurando de esta forma que éste sea apto para la migración de los espermatozoides. También este aumento en la cantidad de mucinas en el período de mayor contenido acuoso podría ayudar en la protección del cervix. Los agentes patógenos y diversas noxas podrían ser atrapados por las mucinas, previniendo así su entrada al útero y a las trompas de Falopio (Olmsted *et al.*, 2001).

V. Utilidad del reconocimiento de la fertilidad

La variación de los niveles de hormonas durante el ciclo menstrual produce un patrón de secreción de mucosidad característico, que puede ser observado y registrado por la mujer. Esto le permite reconocer sus períodos de fertilidad e infertilidad, identificar su respuesta ovárica y su ovulación. Una mujer que sabe reconocer cuál es su patrón normal de fertilidad logrará identificar posibles disfunciones ovulatorias y/o ginecológicas que puedan ocurrir a lo largo de toda su vida (Billings *et al.*, 1972; McNatty y Sawers, 1975; Billings *et al.*, 1989).

Es importante poder reconocer cuándo las irregularidades menstruales o del patrón de secreción del moco cervical deben considerarse anormales. Se considera anormal que una mujer presente tres o más ciclos durante un año en los cuales se observe que hay una alteración en la ovulación, identificado esto por un trastorno en la fase lútea. Esta anomalía puede identificarse al observar una fase lútea corta, o la ausencia de esta tal como ocurre en los casos de anovulación. También debe ser considerado anormal el que una mujer tenga ciclos cortos o largos, según el criterio de duración establecido para la clasificación de un ciclo como normal. Las causas de irregularidad menstrual y/o variaciones en el patrón fisiológico de secreción cervical pueden deberse a problemas obstétricos, desórdenes metabólicos, trastornos adrenales, trastornos del eje hipotálamo-hipófisis, disfunciones ováricas, disfunciones tiroideas,

infecciones del tracto genito-urinario, neoplasias, causas iatrogénicas, entre otras (Blackwell *et al.*, 1998; Brown, 2000; Vigil, 2004a).

Es importante destacar que no existe un patrón específico de actividad ovárica asociada a cada una de las anomalías endocrinas anteriormente mencionadas. Por esta razón, cada una de ellas debiera ser considerada y descartada al momento de efectuar el diagnóstico diferencial de irregularidad menstrual en una mujer (Koutras, 1997). Para esto, debe solicitarse una evaluación hormonal en la cual se consideren todos los factores arriba mencionados. Las mujeres con disfunciones ovulatorias asociadas a ciclos irregulares y a patrones anormales de moco generalmente no van a retomar su actividad cíclica normal de manera espontánea si no se efectúa un tratamiento médico apropiado. Se ha demostrado que en ausencia de un diagnóstico y tratamiento adecuado, los desórdenes menstruales empeoran con el tiempo y, por lo tanto, también empeora la patología subyacente.

Entre estos desordenes la disfunción ovulatoria es el trastorno más comúnmente diagnosticado y se asocia predominantemente a irregularidad menstrual.(Vigil *et al.*, 1999). La disfunción ovulatoria puede identificarse utilizando el reconocimiento de la fertilidad, según la determinación de la presencia o ausencia de signos de fertilidad dada por el moco cervical a nivel de la vulva, y puede estar caracterizada por una actividad ovulatoria anormal o por la ausencia de ésta. La actividad ovulatoria anormal puede reconocerse por ciclos con una fase lútea corta (menor de 9 días) o con niveles de PdG bajo el umbral de fertilidad. También es importante tener presente que mujeres jóvenes nulíparas con ciclos regulares (entre 24 y 36 días) pueden tener una disfunción ovulatoria identificable con el registro del reconocimiento de su fertilidad (Billings *et al.*, 1972; Billings *et al.*, 1989; Steinberger *et al.*, 1993; Vigil *et al.*, 1993).

Los desórdenes endocrinos y los trastornos metabólicos son la causa más común de disfunción ovulatoria. Estos pueden ser clasificados según su origen, en hipotalámicos, hipofisarios, trastornos tiroideos, alteraciones del metabolismo glucídico (incluida la resistencia insulínica, RI) y trastornos adrenales y/u ováricos (Barbieri, 1999). Los desórdenes hipotalámicos, *e.g.*, la anorexia nerviosa, están caracterizados por ciclos hipo-estrogénicos, con persistencia de días secos. La sequedad constante está dada frecuentemente por los niveles bajos de E₂ que se observan en estas pacientes, que además pueden presentar amenorrea. Este tipo de ciclo se observa

también en atletas (Diddle, 1983; Mansfield y Emans, 1989) aunque en este caso puede ser considerado parte del continuo ovárico. En este caso es frecuente el retorno a la actividad cíclica ovárica regular en un período de tres meses, cuando se realiza un ejercicio físico menos extenuante (Diddle, 1983; Mansfield y Emans, 1989). Sin embargo, algunas de las mujeres jóvenes que se encuentran en esta categoría podrían además desarrollar un estado anoréxico y, a pesar de la discontinuación del ejercicio físico, ellas no retornan a su ciclicidad normal (Diddle, 1983; Mansfield y Emans, 1989).

Los desórdenes hipofisiarios, *e.g.*, la hiperprolactinemia, se caracterizan por amenorrea, ciclos cortos, fase lútea corta con presencia de goteo intermenstrual y galactorrea. Estudios *in vitro* han demostrado que existe una alteración en la actividad esteroidogénica de las células foliculares bajo la influencia de prolactina, lo que podría explicar, al menos en parte, las fases lúteas anormales comúnmente observadas en las cartillas de registro de mujeres con hiperprolactinemia (Barron, 2004). En mujeres con hiperprolactinemia la interacción entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune debe ser siempre tomada en consideración, ya que es frecuente que ellas presenten algunas alteraciones tales como alergias, verrugas y tendencia a adquirir infecciones como, por ejemplo, el virus papiloma humano (VPH). Esto debido a que se ha demostrado en estas pacientes la existencia de una alteración en sus subpoblaciones linfocitarias (Vigil *et al.*, 2007a). También hay que considerar factores tales como el estrés, ya que podría ser un factor importante asociado con los altos niveles de prolactina (Johansson *et al.*, 1983).

Los desórdenes adrenales y/u ováricos son la causa más frecuente de disfunciones ovulatorias. El más prevalente a nivel mundial entre las mujeres en edad reproductiva es el síndrome de ovario poliquístico (SOP), un trastorno endocrino-metabólico definido como una disfunción ovulatoria causada por hiperandrogenemia (Vigil *et al.*, 2005) y frecuentemente asociado a RI (Vigil *et al.*, 2005; Vigil *et al.*, 2007b). Los criterios diagnósticos actuales del SOP no incluyen a la RI entre de ellos, si bien cada vez es de mayor consenso entre la comunidad científica que el hiperandrogenismo y la RI (junto a sus comorbilidades) adicionan tanto sus efectos así como sus riesgos en las mujeres que padecen SOP. Se ha demostrado que el SOP es un trastorno heterogéneo respecto a la sensibilidad a la insulina y, por lo tanto, incluye subpoblaciones diferentes en relación con la magnitud de la RI (Vigil *et al.*, 2007b). Los

ciclos menstruales de pacientes con SOP suelen caracterizarse por un estado hiperestrogénico, donde se identifica un patrón de moco fértil continuo o presencia de parches de moco fértil en distintos días del ciclo (Vigil *et al.*, 2005). Los ciclos pueden ser ovulatorios, con una fase folicular larga, o anovulatorios. Se sabe que la presencia de SOP puede alterar las características del moco cervical (Vigil *et al.*, 2009). Las mujeres con SOP, en comparación a mujeres con ciclos normales, presentan alteraciones en los patrones característicos de cristalización del moco, observándose disposiciones con un menor orden y simetría (Vigil *et al.*, 2009). Además, el estudio mediante microscopía electrónica de barrido ha revelado que en estas mujeres el moco cervical presenta alteraciones en su ultraestructura al ser comparado al de mujeres con ciclos menstruales normales. Las mujeres con SOP presentan una alteración en su moco cervical, específicamente en lo que respecta a la simetría de la malla de filamentos de glicoproteínas y al diámetro promedio de poros, que es menor (Vigil *et al.*, 2009). Lo anterior puede tener como consecuencia un menor ascenso espermático, hecho que explicaría, en parte, la infertilidad observada en algunas de estas mujeres. Es importante recordar que en las mujeres con SOP comúnmente se encuentra también presente una alteración en la respuesta de la insulina o de la glicemia al test de tolerancia a la glucosa oral (Steinberger *et al.*, 1993; Clark, 1997). Estas pacientes requieren de tratamiento con el propósito de prevenir la diabetes tipo II y patologías metabólicas asociadas. El manejo apropiado debe incluir dieta, ejercicio y tratamiento médico. Con estas medidas generalmente se recupera la actividad cíclica ovulatoria normal. Las mujeres que saben cómo reconocer sus variaciones en el moco cervical, serán capaces de identificar dichas anomalías y también reconocer el avance del tratamiento, en términos de recuperación de la función ovulatoria ovárica.

Los trastornos tiroideos, hipo e hipertiroidismo, son una causa menos frecuente de disfunción ovárica y se presentan en el 2 % de las mujeres con irregularidades menstruales. Se pueden reconocer distintos patrones de disfunción ovárica en las pacientes con trastornos tiroideos (Koutras, 1997) siendo la menorragia un signo frecuente en mujeres que presentan estas alteraciones

Otras condiciones, tales como la falla ovárica prematura, también pueden ser una causa de alteraciones en la fertilidad y se presentan con patrones de moco irregular en respuesta a niveles estrogénicos fluctuantes. En la medida que esta condición avanza, predominará la ausencia de moco fértil, debido a la anovulación. En el período

perimenopáusico también se observan patrones hormonales fluctuantes de E₂ y P₄, lo cual también se manifiesta en el patrón de secreción mucoso.

Los procesos inflamatorios son la segunda causa más frecuente de desórdenes de fertilidad, generalmente secundarios a infecciones del tracto genital, las cuales predominantemente tienen un origen en infecciones de transmisión sexual (ITS). Los patógenos causantes de las ITS tienen enzimas capaces de degradar las mucinas constitutivas del moco cervical. Estas enzimas alteran la cohabitación benéfica mutua que normalmente existe entre los comensales, tales como *Lactobacillus sp.*, el cual usa el glicógeno como fuente de energía y contribuye al recambio normal de mucinas mediante la producción de enzimas degradadoras de éstas, como la sialidasa. Las moléculas de mucinas serían parcial o completamente degradadas por las enzimas microbianas. Como se ha mencionado, las mucinas dan cuenta de las propiedades reológicas que determinan la cantidad, elasticidad y viscosidad del moco; por lo tanto, estas propiedades cambiarán en respuesta a las enzimas producidas por los organismos microbianos presentes en el tracto genital (Howe *et al.*, 1999). Una mujer que sabe reconocer su patrón normal de secreción mucosa, será capaz de reconocer una infección genital precozmente. Las características del patrón mucoso que presenta la mujer dependerán en parte del agente patógeno. En general, ante la presencia de una infección o cervicitis, se podrá identificar un patrón de secreción mucoso con características ovulatorias, pero constantemente asociado a una secreción amarillenta, poco filante, en ocasiones purulenta (Vigil *et al.*, 2006). Las infecciones micóticas, generalmente se asocian a prurito y a una descarga blanquecina grumosa. Infecciones bacterianas, como las causadas por *Gardnerella vaginalis*, suelen presentarse asociadas a un fuerte olor característico (Vigil *et al.*, 2006). Las cervicitis causadas por parásitos, como *Trichomonas vaginalis*, también se asocian a un olor fuerte y prurito. En estos casos es importante tomar un cultivo microbiológico, y no basarse en los síntomas para efectuar el diagnóstico específico. Debe tenerse presente, que es frecuente la asociación entre más de un patógeno, por ejemplo, una micosis asociada a una infección bacteriana o parasitaria. Otra causa importante de alteración en el patrón de secreción mucoso, asociado a dolor pelviano de grado variable, son las infecciones por *Chlamydia trachomatis*. Se ha demostrado que éstas presentan una incidencia de un 13 % en las parejas infértiles y a menudo se asocian a patologías tubarias. Esta infección puede ser asintomática o presentarse con una secreción mucopurulenta (Vigil *et al.*, 2002a;

2002b). El diagnóstico de infección por *C. trachomatis* y su tratamiento a tiempo previene problemas de fertilidad. Se ha demostrado que estas infecciones, además de provocar procesos inflamatorios pélvicos, están asociadas con abortos espontáneos (Vigil *et al.*, 2002a; 2002b). El antecedente de uso de un dispositivo intrauterino debe plantear la sospecha clínica de existencia de infección. Entre los agentes infecciosos también debe tenerse presente el VPH. Se sabe que la separación que existe entre las fibras de mucinas es suficiente para que pequeños microorganismos, como este virus, puedan atravesar el moco cervical. El VPH se asocia al cáncer cervical (zur Hausen, 2002). Se han dado casos de carcinoma *in situ*, en los cuales la mujer reconoce una secreción acuosa continua. El autorreconocimiento por parte de la mujer del cambio en su patrón de secreción ha sido de ayuda en el diagnóstico inicial de esta patología. Es importante recordar también la necesidad de tratamiento para el hombre en todos los casos anteriormente mencionados (Vigil *et al.*, 2006).

Alteraciones en el ciclo ovarico también pueden ser de origen iatrogénico, principalmente aquellos causados por píldoras anticonceptivas orales (ACO) o diferentes tipos de terapia hormonal. Al suspender el uso de ACO, la mujer puede presentar ciclos con fases lúteas cortas, ausencia de un patrón mucoso bien definido, lo cual indica anovulación, y/o una disminución en su secreción mucosa, debido a la alteración sufrida por el epitelio cervical como consecuencia de la terapia hormonal (Pinkerton y Carey, 1976; Linn *et al.*, 1982; Gnath *et al.*, 2002). También se puede observar una disminución en el flujo menstrual. Alteraciones del ciclo menstrual ocurren frecuentemente en mujeres después de la discontinuación del uso de ACO. Ha sido demostrado que, en comparación con los métodos anticonceptivos mecánicos, las usuarias de ACO presentan porcentajes de embarazo menor durante los primeros 3 meses de discontinuación de su ingesta. Se ha demostrado que el porcentaje de embarazo se iguala recién al décimo mes después de la discontinuación del ACO (Linn *et al.*, 1982; Gnath *et al.*, 2002).

VI. Conclusiones

El reconocimiento de la fertilidad es una valiosa herramienta que le permite a la mujer reconocer su estado de salud. A través de esta herramienta se puede detectar la presencia de condiciones como alteraciones metabólicas, desórdenes endocrinos,

alteraciones anatómicas, enfermedades inflamatorias pélvicas o, incluso, ciertas neoplasias. El registro de los patrones de fertilidad proporciona a la mujer información valiosa acerca de su función ovárica. La disfunción ovulatoria en la mujer adulta tendría su origen en la adolescencia y estas condiciones no son desórdenes autolimitados, sino que empeoran durante la adultez (Steinberger *et al.*, 1993). Se ha demostrado que niñas perimenárrquicas de grupos étnicos y socio-económicamente diversos pueden aprender a reconocer sus patrones de moco cervical y a distinguir ciclos ovulatorios de los ciclos anovulatorios (Klaus y Martin, 1989; Barron *et al.*, 2004). Esto sugiere que si se enseñase a las mujeres jóvenes a mantener un registro de sus señales de fertilidad e infertilidad, ellas serían capaces de detectar disfunciones ováricas en sus etapas iniciales. Este hallazgo podría alertarlas a buscar ayuda médica tempranamente, lo cual es crucial para la prevención de desórdenes endocrino-metabólicos. El enseñar el reconocimiento de la fertilidad a las mujeres jóvenes involucra un esfuerzo que puede resultarles de utilidad durante toda su vida (Vigil, 2004b). Además se ha demostrado que (Vigil, 2007c) estos conocimientos cuando son aprendidos durante la adolescencia junto a una formación personal que considere todos los aspectos de la persona, constituyen una herramienta importante para fortalecer la identidad y prevenir el embarazo en adolescentes.

Referencias

- Armstrong DG y Webb R (1997) Ovarian follicular dominance: the role of intraovarian growth factors and novel proteins. *Rev Reprod* 2: 139.
- Barbieri RL (1999) Infertility. In: Yen SSC, Jaffe RB (ed) *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management* (4th ed.). Philadelphia, W.B. Saunders, pp 562–593.
- Barron ML (2004) Proactive management of menstrual cycle abnormalities in young women. *J Perinat Neonatal Nurs*; 18: 81.
- Barros C, Arguello B, Jedlicki A, *et al* (1985) Scanning electron microscopy study of human cervical mucus. *Gam Res* 12: 85.
- Billings EL, Billings JJ, Brown JB, *et al* (1972) Symptoms and hormonal changes accompanying ovulation. *Lancet* 1: 282.
- Billings EL, Billings JJ, Catarinich M (1989) *Billings Atlas of the Ovulation Method. The Mucus Patterns of Fertility and Infertility*. Melbourne, Advocate Press, pp 1–108.

- Blackwell LF y Brown JB (1992) Application of time-series analysis for the recognition of increases in urinary estrogens as markers for the beginning of the potentially fertile period. *Steroids* 57: 554.
- Blackwell LF, Brown JB, Cooke DG (1998) Definition of the potentially fertile period from urinary steroid excretion rates. Part II. A threshold value for pregnanediol glucuronide as a marker for the end of the potentially fertile period in the human menstrual cycle. *Steroids* 63: 5.
- Blackwell LF, Brown JB, Vigil P, *et al* (2003) Hormonal monitoring of ovarian activity using the ovarian monitor. Part I. Validation of home and laboratory results obtained during ovulatory cycles by comparison with radioimmunoassay. *Steroids* 68: 465.
- Blackwell L, Vigil P, Gross B, *et al* (2011) Monitoring of ovarian activity by measurement of urinary excretion rates of estrone glucuronide and pregnanediol glucuronide using the Ovarian Monitor, Part II: reliability of home testing. *Hum Reprod* doi: 10.1093/humrep/der409
- Brown JB, Blackwell LF, Billings JJ, *et al* (1987) Natural family planning. *Am J Obstet Gynecol* 157: 1082.
- Brown JB, Blackwell LF, Holmes J, *et al* (1989) New assays for identifying the fertile period. *Int J Gynecol Obstet Suppl* 1: 111.
- Brown JB, Holmes J, Barker G (1991) Use of the Home Ovarian Monitor in pregnancy avoidance. *Am J Obstet Gynecol* 165: 2008.
- Brown J (2000) Ovarian activity and fertility and the Billings ovulation method. In: Studies on Human Reproduction. Melbourne, *Ovul Meth Res Ref Centre Australia*, 2000. Disponible en: <http://www.womb.org/bom/science/ovarian.html>. Accessed 01/01/2012.
- Brown JB (2011) Types of ovarian activity in women and their significance: the Continuum (a reinterpretation of early findings). *Hum Reprod Update* 17: 141.
- Catt KJ y Pierce JG (1978) Gonadotropin hormones of the adenohypophysis. In: Yen SSC, Jaffe RB (eds). *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*. Philadelphia, W.B. Saunders, pp 75–113.
- Ceric F, Riquelme R, Pinto E, *et al* (2000) Scanning electron microscopy study of cervical mucus during the periovulatory period. *J Physiol (Lond)* 523: 125P.
- Ceric F, Silva D, Vigil P (2005) Ultrastructure of the human periovulatory cervical mucus. *J Electron Microsc* 54(5): 479.
- Clark R (1997) The somatogenic hormones and insulin-like growth factor I: stimulators of lymphopoiesis and immune function. *Endocr Rev* 18: 157.
- Cole LA, Ladner DG, Byrn FW (2009) The normal variabilities of the menstrual cycle. *Fertil Steril* 91: 522.
- Cooke DG, Binnie JE, Blackwell LF (2007) Validation of a reference ELISA for estrone glucuronide using urine samples normalized by dilution to a constant rate of urine production. *Steroids* 72: 80.
- Desseyn JL, Buisine MP, Porchet N, *et al* (1998) Evolutionary history of the 11p15 human mucin gene family. *J Mol Evol* 46: 102.
- Diddle AW (1983) Athletic activity and menstruation. *South Med J* 76: 619.

- Fehring RJ, Schneider M, Raviele K (2006) Variability in the phases of the menstrual cycle. *JOGNN* 35: 376.
- Ferin MD, Van Vugt D, Warlaw S (1984) The hypothalamic control of the menstrual cycle and the endogenous opioid peptides. *Rec Prog Horm Res* 40: 441.
- Freundl G, Sivin I, Batar I (2010) State-of-the-art of non-hormonal methods of contraception: IV. Natural family planning. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 15: 113–123.
- Gendler SJ y Spicer AP (1995) Epithelial mucin genes. *Annu Rev Physiol* 57: 607.
- Gipson IK, Ho SB, Spurr-Michaud SJ, *et al* (1997) Mucin genes expressed by human female reproductive tract epithelia. *Biol Reprod* 56: 999.
- Gipson IK, Spurr-Michaud S, Moccia R, *et al* (1999) MUC4 and MUC5B transcripts are the prevalent mucin messenger ribonucleic acids of the human endocervix. *Biol Reprod* 60: 58.
- Gipson IK (2001) Mucins of the human endocervix. *Front Biosci* 6: 1245.
- Gipson IK, Moccia R, Spurr-Michaud S, *et al* (2001) The amount of MUC 5B mucin in cervical mucus peaks at midcycle. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 594.
- Gipson IK (2005) Human endocervical mucins. *Ernst Schering Res Found Workshop* 52: 219.
- Gnoth C, Frank-Herrmann P, Schmoll A, *et al* (2002) Cycle characteristics after discontinuation of oral contraceptives. *Gynecol Endocrinol*; 16: 307.
- Hoff JD, Quiglel ME, Yen SS (1983) Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 792.
- Howe L, Wiggins R, Soothill PW, *et al* (1999) Mucinase and sialidase activity of the vaginal microflora: implications for the pathogenesis of preterm labour. *Int J STD AIDS* 10: 442.
- Johannisson E, Oberholzer M, Swahn ML, *et al* (1989) Vascular changes in the human endometrium following the administration of the progesterone antagonist RU 486. *Contraception* 39: 103.
- Johansson GG, Karonen SL, Laakso ML (1983) Reversal of an elevated plasma level of prolactin during prolonged psychological stress. *Acta Physiol Scand* 119: 463.
- Klaus H y Martin JL (1989) Recognition of ovulatory/anovulatory cycle pattern in adolescents by mucus self detection. *J Adolesc Health Care* 10: 93.
- Koutras DA (1997) Disturbances of menstruation in thyroid disease. *Ann NY Acad Sci* 816: 280.
- Laven JS y Fauser BC (2004) Inhibins and adult ovarian function. *Mol Cell Endocrinol* 225: 37.
- Lincoln DW, Fraser HM, Lincoln GA (1985) Hypothalamic pulse generators. *Rec Prog Horm Res* 41: 369.
- Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, *et al* (1982) Delay in conception for former ‘pill’ users. *JAMA* 247: 629.
- Lunenfeld B y Insler V (1993) Follicular development and its control. *Gynecol Endocrinol* 7: 285.

- Mansfield MJ y Emans SJ (1989) Anorexia nervosa, athletics, and amenorrhea. *Pediatr Clin North Am* 36: 533.
- McNatty KP y Sawers RS (1975) Relationship between the endocrine environment within the graafian follicle and the subsequent rate secretion of progesterone secretion by human granulosa cells in vitro culture. *J Endocrinol* 66: 391.
- Miro F y Aspinall LJ (2005) The onset of the initial rise in follicle stimulating hormone during the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 20: 96.
- Misao R, Nakanishi Y, Iwagaki S, *et al* (1998) Expression of progesterone receptor isoforms in corpora lutea of human subjects: correlation with serum estrogen and progesterone concentrations. *Mol Hum Reprod* 4: 1045.
- Miyake A, Kawamura Y, Aono T, *et al* (1980) Changes in plasma LRH during the normal menstrual cycle in women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 93: 257.
- Moniaux N, Escande F, Porchet N, *et al* (2001) Structural organization and classification of the human mucin genes. *Front Biosci* 6: D1192.
- Morales P, Rocco M, Vigil P (1993) Human cervical mucus: relationship between biochemical characteristics and ability to allow migration of spermatozoa. *Hum Reprod* 8: 78.
- Noyes RW, Hertig AT, Rock J (1950) Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1:3.
- Odeblad E, Ingelman-Sundberg A, Hallström L, *et al* (1983) The biophysical properties of cervical-vaginal secretions. *Int Rev Nat Fam Plann* 7: 1.
- Odeblad E (1994) The discovery of different types of cervical mucus and the Billings Ovulation Method. *Bulletin of the Natural Family Planning Council of Victoria* 21: 3.
- Olmsted SS, Padgett JL, Yudin AI, *et al* (2001) Diffusion of macromolecules and virus-like particles in human cervical mucus. *Biophys J* 81: 1930.
- Pinkerton GD y Carey HM (1976) Post-pill anovulation. *Med J Aust* 8: 220.
- Roche JF (1996) Control and regulation of folliculogenesis a symposium in perspective. *Rev Reprod* 1: 19.
- Steinberger E, Rodríguez-Rigau LJ, Ayala C, *et al* (1993) Consequences of hyperandrogenism during adolescence on the ovarian function of adult female. In: Frajese G, Steinberger E, Rodríguez-Rigau LJ (eds) *Reproductive Medicine*. New York, Raven Press, pp 253–264.
- Van Hooff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MB, *et al* (2004) Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligomenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod* 19: 383.
- Vigil P, Pérez A, Neira J, *et al* (1991) Post-partum cervical mucus: biological and rheological properties. *Hum Reprod* 6: 457.
- Vigil P, Rodríguez-Rigau L, Palacios X, *et al* (1993) Diagnosis of menstrual disorders in adolescence. In: Frajese G, Steinberger E, Rodríguez-Rigau LJ (eds) *Reproductive Medicine*. New York, Raven Press, pp 149–154.
- Vigil P, Kolbach M, Aglony M, *et al* (1999) Hiperandrogenismo e irregularidades menstruales en mujeres jóvenes. *Rev Chil Obst Ginecol* 64: 389.
- Vigil P, Morales P, Tapia A, *et al* (2002a) *Chlamydia trachomatis* infection in male partners of infertile couples: Incidence and sperm function. *Andrologia* 34: 155.

- Vigil P, Tapia A, Zacharias S, *et al* (2002b) First-trimester pregnancy loss and active *Chlamydia trachomatis* infection: correlation and ultrastructural evidence. *Andrologia* 34: 373.
- Vigil P (2004a) La Fertilidad de la Pareja Humana. Santiago de Chile, Ediciones Universidad Católica de Chile, pp 1-116.
- Vigil P (2004b) Every woman should know fertility awareness so that their reproductive health can be monitored. *Bulletin of the Ovulation Method Research and Reference Centre of Australia* 31: 8.
- Vigil P, Steinberger E, del Río MJ, *et al* (2005) Síndrome de ovario poliquístico. In: Guzmán E (ed). *Selección de Temas en Ginecoobstetricia*. Santiago de Chile, Editorial Publímpacto, pp 833–842.
- Vigil P, Ceric F, Cortés ME, *et al* (2006) Usefulness of monitoring fertility from menarche. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 19: 173.
- Vigil P, del Río MJ, Socías M, *et al* (2007a) Cellular immunity alterations in hyperprolactinemia. *Acta Cytol* 51 Suppl. S.: 355.
- Vigil P, Contreras PH, Alvarado JL, *et al* (2007b) Evidence of subpopulations with different levels of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reprod* 22: 2974.
- Vigil P, Cortés ME, Klaus H (2007c) A Randomized Control Trial of Teen STAR. In: Fehring RJ, Notare T (eds). *Human Fertility: Where Faith and Science Meet. Marquette Studies in Theology* 55. Marquette University Press, USA, pp. 169-184
- Vigil P, Cortés ME, Zúñiga A, *et al* (2009) Scanning electron and light microscopy study of the cervical mucus in women with polycystic ovary syndrome. *J Electron Microsc* 58: 21.
- Vollman RF (1977) The menstrual cycle. In: Friedman EA (ed) *Major Problems in Obstetrics and Gynecology*. Toronto, W.B. Saunders, pp 11–193.
- Yen SSC y Tsai CC (1971) The biphasic pattern in the feedback action ethynyl estradiol on the release of FSH and LH. *J Clin Endocrinol Metab* 33: 882.
- Yen SSC (1991) The human menstrual cycle. In: Yen SSC, Jaffe RB (eds) *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*, (2nd ed.). Philadelphia, W.B. Saunders, pp 273–308.
- zur Hausen H (2002) Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer* 2: 342.