



## Efecto genético y hormonal sobre la diferenciación sexual. Paradójicamente la mujer requiere andrógenos y el hombre estrógenos

Marcelino Hernández-Valencia,\* Arturo Zárate\*

### RESUMEN

Se había establecido que la estructura sexual de una persona estaba determinada por el tipo de hormonas que produce, lo que le daba especificidad biológica de los estrógenos a la mujer y de los andrógenos al hombre. Pero recientemente ha perdido fundamento esta especificidad funcional de las hormonas, debido a la actividad biológica descrita en los diferentes tejidos del hombre y la mujer, lo que ahora se conoce como paradoja endocrinológica. Existen eventos hormonales que demuestran la necesidad de estrógenos para el correcto desarrollo del hombre y de la necesidad de andrógenos para la mujer. En el hombre, la ausencia del efecto de los estrógenos disminuye la osificación del esqueleto y la persistencia del cartilago de crecimiento y favorece la osteoporosis en el hombre adulto. En la mujer se requiere que durante la pubertad las glándulas suprarrenales produzcan andrógenos para alcanzar la completa feminización. En la mujer posmenopáusica inducida quirúrgicamente se ha establecido la relación entre los andrógenos y la estimulación de la respuesta sexual. Se describió recientemente la hormona kisspeptina, a la que se le atribuye el potencial para iniciar la pubertad porque estimula directamente el hipotálamo; sin esta hormona, las mujeres no muestran caracteres secundarios y permanecen sexualmente inmaduras. El entendimiento de la necesidad de andrógenos y estrógenos en los individuos contribuye a mejorar el control y cuidado de los pacientes con deficiencias hormonales en cualquier etapa de la vida.

**Palabras clave:** paradoja endocrinológica, andrógeno, estrógeno, kisspeptina.

### ABSTRACT

It had been established that the sexual structure of a person was determined by the type of hormonal production, what gave biological specificity of the estrogens to women and androgens to men, but recently this functional specificity has lost base due to the biological activity described in different tissues of men and women, today known as endocrine paradox. There are hormonal events that show the need of estrogens to correct development in men and androgens to women. In men the absence of effect of the estrogens produces deficient ossification of skeleton, persistence of the growth cartilage and osteoporosis in adult men. In women the production of androgens by suprarenal glands is required to obtain the complete feminization. In women with chirurgic-induced menopause, the relation between androgens and the stimulation of sexual response has been established.

It has been described a hormone called kisspeptin, that it is attributed the potential to initiate the puberty because stimulates the hypothalamus; in absence of this hormone the women do not present their secondary sex characters, remaining immature sexually. The understanding of individuals needs of androgens and estrogens contribute to improve the control and care of the patient with hormonal deficiencies in any phase of the life.

**Key words:** endocrine paradox, androgens, estrogens, kisspeptin.

### RÉSUMÉ

On avait établi que la structure sexuelle d'une personne était déterminée par le type d'hormones qu'elle produit, ce qui donnait la spécificité biologique des estrogènes à la femme et des androgènes à l'homme. Toutefois, cette spécificité fonctionnelle des hormones a récemment perdu le fondement, du fait de l'activité biologique décrite dans les différents tissus de l'homme et de la femme, ce qui se connaît maintenant comme paradoxe endocrinologique. Il existe des événements hormonaux qui montrent le besoin d'estrogènes pour le correct développement de l'homme et du besoin d'androgènes pour les femmes. Chez l'homme, l'absence de l'effet des estrogènes produit l'ossification déficiente du squelette, persistance du cartilage de croissance et ostéoporose dans l'homme adulte. Chez la femme, il est nécessaire que pendant la puberté les glandes supra-rénales produisent androgènes afin de compléter la féminisation. Chez la femme post-ménopausique chirurgicalement induite on a établi la relation entre les androgènes et la stimulation de la réponse sexuelle. On a récemment décrit l'hormone kisspeptine, à laquelle on attribue la capacité de déclencher la puberté, car elle stimule directement l'hypothalamus; sans cette hormone, les femmes ne montrent pas de caractères secondaires et restent sexuellement pas mûres. La compréhension du besoin d'androgènes et d'estrogènes chez les individus contribue à améliorer le contrôle et le soin des patients avec déficiences hormonales à n'importe quelle étape de la vie.

**Mots-clés:** paradoxe endocrinologique, androgène, estrogènes, kisspeptine.

## RESUMO

Antes era establecido que la estructura sexual de una persona estaba determinada por el tipo de hormônios que produce, o que daba especificidad biológica a la mujer y a los andrógenos al hombre. Mas, recientemente este fundamento perdió esta especificidad funcional de los hormônios, debido a la actividad biológica descrita en los diferentes tejidos del hombre y de la mujer, o que ahora se conoce como el *paradojo endocrinológico*. Existen eventos hormonales que demuestran la necesidad de estrógenos para el correcto desarrollo del hombre y de la necesidad de andrógenos para las mujeres. En el hombre la ausencia del efecto de los estrógenos produce la *osteoporosis* en el hombre adulto. En la mujer, se requiere que durante la pubertad las glándulas supra-renales produzcan andrógenos para obtener la completa *feminización*. En la mujer *pós-menopáusica* que fue inducida quirúrgicamente se estableció la relación entre los andrógenos y la estimulación de la respuesta sexual. Fue descubierto recientemente el *hormônio kisspeptina*, a la que se atribuye el potencial para iniciar la pubertad porque estimula directamente el hipotálamo; sin este *hormônio* las mujeres no muestran caracteres secundarios y permanecen sexualmente inmaduras. El entendimiento de la necesidad de andrógenos y estrógenos en los individuos contribuye a mejorar el control y el cuidado de los pacientes con deficiencias hormonales en cualquier etapa de la vida.

**Palabras-clave:** Paradojo endocrinológico, andrógeno, estrógeno, kisspeptina.

Hace tiempo se estableció que la estructura sexual de un individuo estaba determinada por el tipo de hormonas que produce; estrógenos si es mujer y andrógenos si es hombre. Una alteración en esta norma endocrinológica –se creía– alteraba la estructura y función de los órganos genitales; sin embargo, recientemente ese precepto perdió fundamento no por algún cambio en su estructura química, sino por la actividad biológica descrita en los diferentes tejidos del hombre y la mujer,<sup>1,2</sup> y que ha puesto al descubierto lo que ahora se conoce como *paradoja endocrinológica*.

## Diferenciación sexual

Los estudios clásicos sobre el mecanismo de la diferenciación sexual en el humano señalaban que la simple ausencia de testículo fetal, independientemente del sexo cromosómico, inducía un fenotipo femenino. Asimismo, incluso en ausencia de ovario fetal, el desarrollo seguía el patrón

femenino. Simone de Beauvoir escribió un epigrama: *uno no nace como mujer, una lo llega a ser*, (1949).

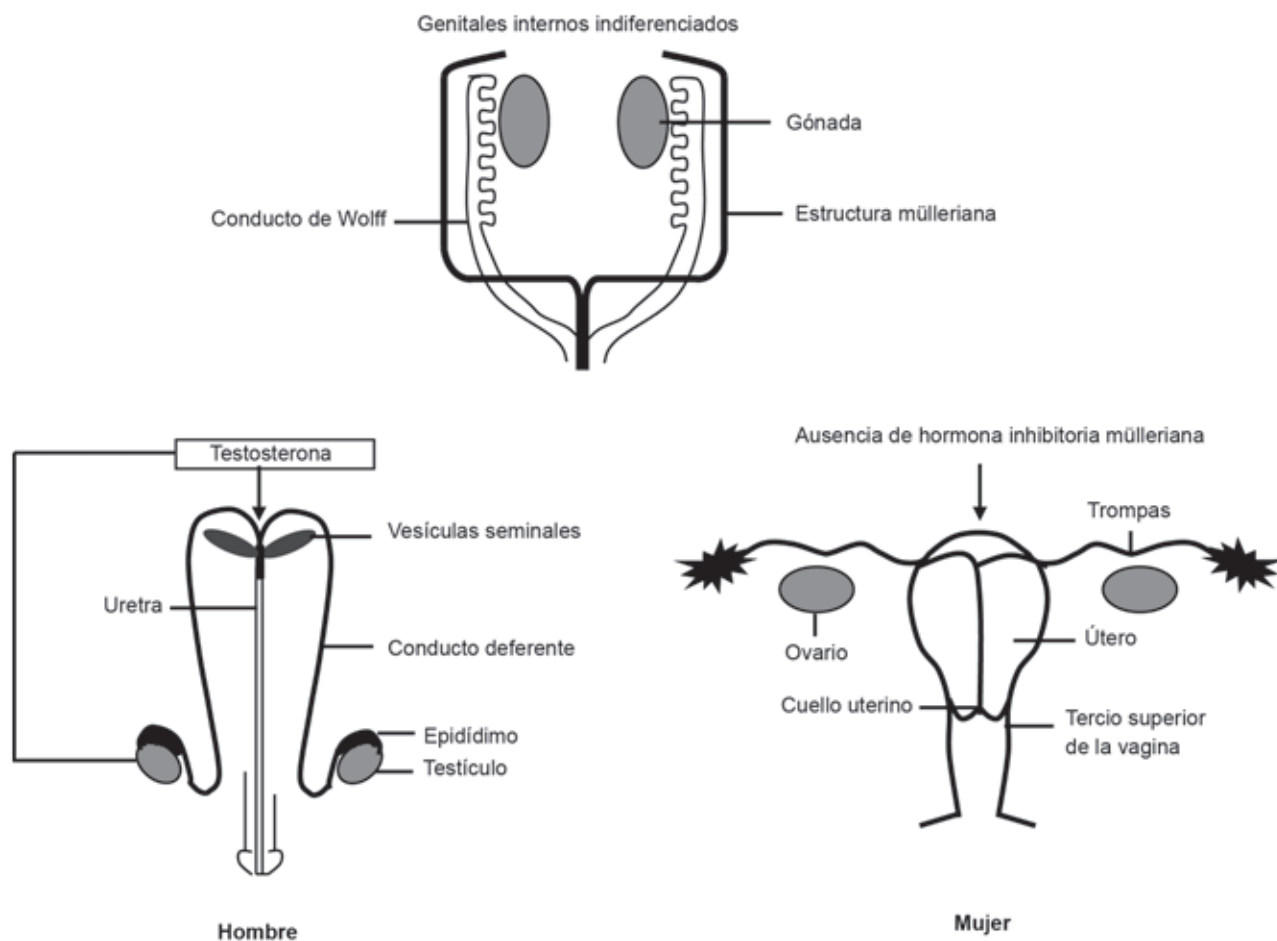
En 1945, Alfred Jost, en experimentos con conejas embarazadas demostró que la extirpación de un testículo en el feto permitía el desarrollo unilateral de los órganos genitales femeninos internos y daba paso a la formación del útero, la salpinge y el tercio superior de la vagina, conocidas como estructuras müllerianas; además, esta ausencia de testosterona fetal atrofiaba el desarrollo de los conductos de Wolff, que forman los genitales internos masculinos y dan origen al epidídimo, conductos deferentes y las vesículas seminales, como se observa en la Figura 1.<sup>3,4</sup>

Actualmente se conoce que la célula germinal primordial aparece en el epiblasto ectodérmico del embrión, que emigra a la base del alantoides y de allí a la prominencia urogenital, que es el sitio de la futura gónada y donde se han descrito dos genes que predeterminan la diferenciación de estas células germinales. El gen *Fragilis* se encuentra en el epiblasto en forma activa, el cual a través de los días disminuye su actividad para dar paso a la acción del gen *Stella*, que se encuentra en la base del alantoides.<sup>5</sup> La inhibición de la proteína morfogenética ósea 4 (BMP4) que estimula la expresión de estos dos genes causa la ausencia de células germinales, por lo que esta proteína, se piensa, mantiene el estado pluripotencial de la migración de estas células a través de silenciar la transcripción de genes específicos de las células somáticas que dan la estructura a la gónada, por lo que las células germinales que completan la diferenciación y sobreviven son las que logran llegar a la región gonadal;<sup>6</sup> así, las células fuera de esa región sufren apoptosis, pero si escapan a este proceso se convierten, posteriormente, en tumores de células germinales.

\* Unidad de Investigación en Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

Correspondencia: Dr. Marcelino Hernández-Valencia. Unidad de Investigación en Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, México 06725, DF. Correo electrónico: mhernandezvalencia@prodigy.net.mx  
Recibido: enero, 2010. Aprobado: marzo, 2010.

Este artículo debe citarse como: Hernández-Valencia M, Zárate A. Efecto genético y hormonal sobre la diferenciación sexual. Paradojicamente la mujer requiere andrógenos y el hombre estrógenos. Ginecol Obstet Mex 2010;78(7):365-370.



**Figura 1.** Diferenciación de los genitales internos por efecto hormonal, que desvía hacia los genitales masculinos o femeninos.

## CÉLULAS GERMINALES MASCULINAS Y FEMENINAS

El patrón de proliferación masculino o células germinales XY entran en mitosis durante la migración pero, justo antes de convertirse en células gonadales, el crecimiento se detiene y se mantienen dentro del testículo en fase quiescente, conocido como  $G_0$  del ciclo celular. Permanecen así hasta después del nacimiento, cuando reinicia el ciclo celular, lo que permite la división meiótica para formar las espermatogonias, que maduran bajo la influencia de las gonadotropinas en la pubertad para completar la espermatogénesis.<sup>7,8</sup>

Las células germinales XX, o femeninas, sufren mitosis mientras migran y entran al ovario, una vez ahí llegan a la fase inicial de la primera división meiótica y permanecen

en profase I hasta el nacimiento. Estas células se comunican con las células somáticas de la granulosa para permitir su supervivencia y la adenilciclase mantiene a los ahora oocitos en estado de folículos primordiales. Posteriormente, en la pubertad se restablece la comunicación entre la granulosa y los oocitos, con lo que son estimulados para crecer a folículos primarios, secundarios y preovulatorios por influencia de la hormona folículo estimulante.<sup>9,10</sup> Así, posteriormente, bajo el control de otras proteínas y factores de crecimiento de la zona pelúcida, actúan sinérgicamente con los productos de las células de la granulosa para mantener los óvulos y el control de la ovulación.

Posterior al desarrollo normal de las gónadas puede haber pérdida de la función. Esto a consecuencia de una mutación de la proteína testicular conocida como sustancia

inhibitoria mülleriana o del receptor de esta proteína, lo que se caracteriza por persistencia del conducto mülleriano, que produce individuos 46 XY con fenotipo femenino o también fenotipo masculino con varios grados en la masculinización, en el que ocurren hipospadias y testículos sin descenso.

Los casos con ambigüedad genital se conocen como pseudohermafroditismo y los pacientes tienen falta de descenso testicular unilateral o bilateral, también puede haber ectopia testicular causada por las estructuras uterinas herniadas, lo cual permite el ingreso de la gónada dentro del escroto contralateral, junto con su gónada ipsilateral.<sup>11</sup> Otros trastornos enzimáticos en los que pueden estar relacionadas la citocromo P-450 17-hidroxilasa, 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa y 17-cetosteroide reductasa también causan bajas concentraciones de andrógenos, ya que son las enzimas responsables de la conversión de colesterol a dihidrotestosterona, esta última encargada de ejercer su efecto en los genitales externos masculinos.<sup>12</sup>

Otra perturbación sucede en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita que produce un exceso de andrógenos adrenales, esto causa pseudohermafroditismo en individuos 46 XX con fenotipo masculinizado. La incapacidad suprarrenal para producir suficiente cortisol causa hiperplasia suprarrenal congénita, que lleva a un exceso de testosterona y con ello a la masculinización (Cuadro 1).

Esto resulta porque los precursores del cortisol se desvían a la formación de otros esteroides y causan altas concentraciones de esteroides androgénicos. Por tanto, el exceso de andrógenos origina que la vagina falle para completar su descenso hacia el perineo, y se forma un canal urogenital común por una incompleta separación de la vagina y la uretra.<sup>13</sup> Sin embargo, los ovarios y el resto de las estructuras müllerianas son normales, ya que su diferenciación en esta etapa del desarrollo es independiente de los esteroides sexuales. El diagnóstico puede realizarse en el útero y la administración de dexametasona puede disminuir el fenotipo masculinizado; además, en la niñez se realiza la reconstrucción quirúrgica para completar el fenotipo femenino. Otros trastornos enzimáticos que incluyen a la citocromo P-450 21-hidroxilasa, 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 11 $\beta$ -hidroxilasa también pueden causar virilización perinatal.<sup>14</sup>

## INICIO DE LA ETAPA REPRODUCTIVA

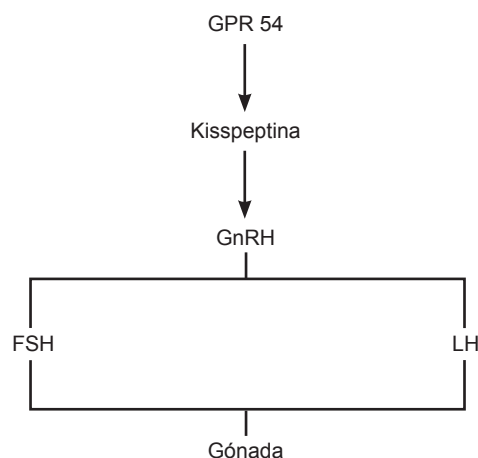
Se describió recientemente la hormona kisspeptina, a la que se le atribuye el potencial para iniciar la pubertad. Se ha

**Cuadro 1.** Producción normal de esteroides sexuales por los diferentes tejidos, lo que permite identificar la capacidad y dualidad en la producción hormonal, que puede repercutir a nivel sistémico

	Ovario	Testículo	Adrenal	Periferia
Testosterona	< 5	95	< 1	< 5
Dihidrotestosterona	< 1	20	< 1	80
Sulfato de dehidro-epiandrosterona	< 1	< 10	90	< 1
Estradiol	80	20	< 1	80
Estrona	20	2	< 1	98

observado que en mujeres a quienes se les administra esta hormona inician la producción de hormonas sexuales y en las que sufren ausencia menstrual se han encontrado bajas concentraciones de kisspeptina. En ausencia de esta hormona, las mujeres no expresan la pubertad y permanecen sexualmente inmaduras. Los cambios observados se deben a que la kisspeptina estimula directamente al hipotálamo para permitir la producción de la hormona liberadora de gonadotropinas (Figura 2), que son las hormonas que permiten la ovulación, con lo que se ha descrito el aumento de las concentraciones de hasta 48 veces más de LH y de 16 veces más de FSH.<sup>15</sup>

La kisspeptina se ha identificado como el interruptor que se enciende en la pubertad, ya que la administración de bajas dosis en mujeres sanas induce la ovulación por incremento en la concentración de LH. Sin embargo, se han observado elevadas concentraciones de LH en todas las fases del ciclo menstrual, pero con mayor efecto en la fase preovulatoria.



**Figura 2.** Representación esquemática del sitio de acción de la kisspeptina dentro de la cascada de estimulación de las gónadas.

Por ello se ha propuesto su utilidad en mujeres con amenorrea, en mujeres con irregularidad menstrual y en quienes tienen ciclos menstruales anovulatorios. Así, al parecer, la kisspeptina despierta las hormonas reproductivas que se encuentran hibernando en la niñez a través de encender un gen recientemente descubierto, GPR54, y por tanto llamado gen de la pubertad.<sup>16</sup> Esto hace pensar que también podría ser de utilidad en adolescentes con retraso en el inicio de la pubertad o en quienes tienen la pubertad prematuramente.

## PARADOJA HORMONAL

Existen eventos hormonales que han puesto de manifiesto la necesidad de estrógenos para el correcto desarrollo del hombre y de la necesidad de andrógenos por las mujeres. Esto se hizo evidente por la descripción de ciertas anomalías hormonales que cambiaron el fundamento funcional de las hormonas.

Estos hallazgos, aunque raros, ponen en evidencia la paradoja en el hombre, en el que se ha descrito la ausencia del efecto de los estrógenos, que puede deberse a una mutación en el gen codificador del receptor de estrógenos, que impiden la transmisión del mensaje biológico (Cuadro 2); el otro trastorno descrito es la mutación del gen que codifica a la enzima citocromo P450 aromataasa, lo que causa que no exista conversión de testosterona en estradiol. Por tanto, en ambas situaciones los individuos se caracterizan por la ausencia biológica de estrógenos, que produce la osificación deficiente del esqueleto y la persistencia del cartílago de crecimiento; sin embargo, las características fenotípicas de estos individuos se encuentran con desarrollo normal de los caracteres sexuales secundarios, osteoporosis y estatura alta por deficiente mineralización de las epífisis, lo que permite la persistencia del cartílago de crecimiento.<sup>17</sup>

Otro hecho observado es el relacionado con la osteoporosis en el hombre adulto, en el que se ha establecido que los estrógenos circulantes provienen casi exclusivamente de la conversión de testosterona (Cuadro 3). En la edad adulta el decremento natural de testosterona se acompaña de disminución de las concentraciones circulantes de estradiol, que participa en la fisiopatología de la osteoporosis del adulto, que mejora cuando se incluye la administración de estradiol en el tratamiento de la osteoporosis.<sup>18</sup>

La paradoja hormonal en la mujer se ha establecido por el hecho que se han asociado diversas respuestas con las concentraciones de andrógenos en las diferentes etapas de la

**Cuadro 2.** Distribución de receptores en diferentes tejidos, lo que permite ejercer la acción de las hormonas esteroides

	<i>Receptor de estrógenos<math>\alpha</math></i> (505 aa)	<i>Receptor de estrógenos<math>\beta</math></i> (477 aa)	<i>Receptor de andrógenos</i> (917 aa)
Testículo	+++	+	+++
Hipófisis	++	+	+++
Ovario	+++	+++	++
Útero	+++	++	+
Hígado	+	0	++
Hueso	+++	++	+++
Próstata	+	+++	+++

aa: aminoácidos.

**Cuadro 3.** Conversión de testosterona a estradiol, lo que demuestra la conexión entre ambas gónadas

	<i>Testículo</i>	<i>Ovario</i>
Producción diaria de testosterona	7,000 $\mu$ g	300 $\mu$ g
Conversión de testosterona a estradiol	1%	60%

vida. Se considera que la exposición a elevadas concentraciones de andrógenos en el hipotálamo durante la vida fetal puede influir en la orientación sexual de las mujeres.

La diferenciación sexual se completa durante la pubertad, etapa en que las gónadas trabajan a su máxima capacidad y determinan el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios que permiten la reproducción. Por tanto, se requiere que durante la pubertad, las glándulas suprarrenales produzcan andrógenos para obtener la completa feminización.<sup>19</sup>

En la mujer posmenopáusica se ha establecido la relación entre los andrógenos y la respuesta sexual medida por la reaparición de las fantasías sexuales, excitabilidad, frecuencia coital, sensación de gratificación, orgasmo, así como por la sensación de bienestar general.

Es importante diferenciar la menopausia fisiológica de la menopausia quirúrgica realizada con fines terapéuticos. En la fisiológica, la terapia estrogénica mejora la actividad sexual, mientras en que en la inducida por extirpación de ambos ovarios es necesario adicionar testosterona para mejorar la actividad sexual.<sup>20</sup> Esto es necesario porque en la posmenopausia los ovarios continúan produciendo andrógenos y en caso de ooforectomía no hay quien sustituya esta producción. La otra fuente de andrógenos son las glándulas suprarrenales que producen grandes cantidades de dehi-

droepiandrosterona (DHEA) y que sirven de precursores de andrógenos, tienen un descenso progresivo a partir de la menopausia. En este sentido, en mujeres con ausencia de ovarios, la administración de dehidroepiandrosterona como terapia hormonal o asociada con la estrogenoterapia mejora la respuesta sexual. Para este fin también se ha usado tibolona, una molécula con actividad versátil. La administración de andrógenos solos ante una menopausia fisiológica no corrige los cambios en los tejidos y los síntomas psicoafectivos secundarios al hipoestrogenismo.<sup>21,22</sup>

## COMENTARIOS

El entendimiento de la necesidad de andrógenos y estrógenos en los individuos contribuye a mejorar el control y cuidado de los pacientes con deficiencias hormonales en cualquier etapa de la vida. Por eso, estos conceptos deben incluirse en las estrategias de tratamiento que permitan la funcionalidad, el restablecimiento y motivación en los pacientes con alguna deficiencia hormonal de este tipo.

Ahora existen suficientes evidencias para creer que el gen GPR54 y su interruptor, la molécula proteica kisspeptina producida por el gen kiss-1 (llamada así por la famosa marca de chocolates), son fundamentales para el inicio de la pubertad, sin olvidar que existen otros factores ya establecidos que tienen influencia en el inicio de la pubertad.

Debe tenerse en cuenta que el ovario y el testículo tienen la capacidad de producir estrógenos y andrógenos; sin embargo, la dotación genética y enzimática provee la vía preferencial metabólica para la producción hormonal, por lo que con los nuevos avances moleculares se ha hecho evidente que para el hombre y para las mujeres son necesarios ambos efectos hormonales en el transcurso de toda su vida.

## Agradecimientos

Los autores reconocen el apoyo otorgado por la Coordinación de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social y por el Sistema Nacional de Investigadores.

## REFERENCIAS

- Orentreich N, Brind JL, Pizer RI, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:551-556.
- Zárate A, Basurto L, Saucedo R. Paradoja endocrinológica, los hombres necesitan estrógenos y las mujeres andrógenos. *Ciencia* 2000;51:5-11.
- Jost A. Recherches sur la differentiation sexuelle de l'embryon de lapin. III Rôle des gonades fœtales dans la différenciation sexuelle somatique. *Arch Anat Morphol Exp* 1947;36:271-315.
- Shen WH, Moore CC, Iked Y, Parker KL, Ingraham HA. Nuclear receptor steroidogenic factor 1 regulates the Müllerian inhibiting substance gene: a link to the sex determination cascade. *Cell* 1994;77:651-661.
- Saitou M, Barton SC, Surani MA. A molecular programme for the specification of germ cell fate in mice. *Nature* 2002;418:293-300.
- Matova N, Cooley L. Comparative aspects of animal oogenesis. *Dev Biol* 2001;231:291-320.
- McLaren A, Buehr M. Development of mouse germ cells in cultures o fetal gonads. *Cell Differ Dev* 1990;31:185-195.
- Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 2003;423:825-837.
- Mehlmann LM, Jones TL, Jaffe LA. Meiotic arrest in the mouse follicle maintained by a Gs protein in the oocyte. *Science* 2002;297:1343-1345.
- Matzuk MM, Burns KH, Viveiros MM, Eppig JJ. Intercellular communication in the mammalian ovary: oocytes carry the conversation. *Science* 2002;296:2178-2180.
- Prasad SV, Skinner SM, Carino C, Wang N, et al. Structure and function of the proteins of the mammalian Zona pellucida. *Cells Tissues Organs* 2000;166:148-164.
- Hernández-Valencia M, Zárate A. Amenorrea y trastornos de la menstruación. *Acta Med* 2006;4:197-201.
- Watanabe K, Clarke TR, Lane AH, Wang X, Donahoe PK. Endogenous expression of Müllerian inhibiting substance in early postnatal rat Sertoli cells requires multiple steroidogenic factor-1 and GATA-4-binding sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1624-1629.
- Parker KL, Schimmer BP. Transcriptional regulation of the genes encoding the cytochrome P-450 steroid hydroxylases. *Vitam Horm* 1995;51:339-370.
- Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Physiol* 2005;102:1761-1766.
- Dhillon WS, Chaudhri OB, Patterson M, Thompson EL, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6609-6615.
- Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in man. *N Engl J Med* 1994;331:1056-1061.
- Zárate A, Hernández-Valencia M, Morán C, Ángeles L. El enfoque moderno de la osteoporosis. *Rev Fac Med UNAM* 2003;46:49-51.
- McLaren A. Mammalian germ cells: birth, sex, and immortality. *Cell Struct Funct* 2001;26:119-122.
- Hernández-Valencia M, Masón M, Fonseca ME, Mendoza C y col. Cambios de las glicofomas de FSH y LH en mujeres con falla ovárica tratadas con estrógenos. *Rev Med IMSS* 1998;36:435-439.
- Zárate A, Hernández-Valencia M, Ochoa R, Santos A. Experiencia clínica con tibolona en la terapia de reemplazo hormonal en la posmenopausia. *Ginecol Obstet Mex* 1996;64:47-50.
- Hernández-Valencia M, Ángeles L, Saucedo R, Basurto L, Zárate A. El tratamiento con dehidroepiandrosterona mejora los síntomas en las mujeres perimenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:245-249.