

## Enfoque actual

Instituto Nacional de Endocrinología  
Departamento de Salud Reproductiva

### LEPTINA Y REPRODUCCIÓN

Dra. Gisel Ovies Carballo,<sup>1</sup> Dra. Olga Lidia Verdeja Varela<sup>1</sup> y Dr. Felipe Santana Pérez<sup>2</sup>

#### RESUMEN

Se expusieron los conocimientos más recientes sobre la leptina, hormona proteica descubierta que se sintetiza principalmente en el tejido adiposo, y codificada por el gen *ob*. Se plantea que tiene un importante papel en la patogenia de la obesidad al informar al hipotálamo del contenido de grasa corporal, regular la ingesta alimentaria y el gasto energético. Los primeros estudios realizados en ratones *ob/ob* con deficiencia total de leptina, obesos e infértiles a los que la administración de leptina exógena no sólo los hacía disminuir de peso, sino además restauraba la función gonadal, hicieron pensar que esta hormona influía en el funcionamiento del eje reproductivo. Se afirma que la leptina ejerce control en la secreción hipotalámica de GnRH y puede constituir un factor permisivo en el inicio y mantenimiento del desarrollo puberal y que las deficiencias posteriores, como ocurre en sujetos con depósitos grasos escasos, trae como consecuencia trastornos de la función reproductiva. Se ha comprobado que las concentraciones de leptina son inferiores en el sexo masculino, lo que está en relación con el incremento de testosterona, la cual ejerce un efecto inhibitorio en su producción. La leptina actúa además a nivel ovárico inhibiendo el efecto estimulador del IGF-1 junto con la FSH en la producción de estradiol, mecanismo por el cual algunos autores han tratado de explicar los trastornos en la función gonadal de mujeres con poliquistosis ovárica con niveles elevados de leptina, aunque otros plantean que las concentraciones de leptina en el síndrome de ovarios poliquísticos son normales. En conclusión, se considera que la reciente identificación de la leptina no sólo vino a revolucionar el conocimiento de la patogenia de la obesidad sino además, a aclarar muchos fenómenos del funcionamiento del eje reproductivo hasta ahora conocidos, pero no bien explicados. No obstante, este es sólo un nuevo camino para transitar en este campo de la investigación.

*Descriptor DeCs:* REPRODUCCION/fisiología; HORMONAS.

La leptina es una hormona proteica, de reciente descubrimiento y codificada por el gen *ob*. Está compuesta por 167 ami-

noácidos y su síntesis ocurre principalmente en el nivel del tejido adiposo,<sup>1,2</sup> con un peso molecular de

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Endocrinología

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Endocrinología. Maestro en Ciencias en Salud Reproductiva. Investigador Auxiliar.

16 KDaL; con una estructura terciaria es similar a las citoquinas clase I.<sup>3,4</sup> Durante los 3 años siguientes a la identificación de la leptina se pensó que ésta sólo se sintetizaba en los adipocitos, luego, estudios recientes realizados *in vitro* e *in vivo* demuestran que la hormona se expresa también en las células trofoblásticas y en las del amnios, elevando sus concentraciones durante el embarazo, sobre todo en el 2do y 3er. trimestres y, en condiciones anormales, en los cultivos de células de la mola hidatiforme y el coriocarcinoma,<sup>5</sup> además es probable que también se exprese en el cerebro.<sup>6</sup>

Su nombre deriva de la raíz griega leptos que significa delgado,<sup>2</sup> lo que se debe a su evidente función en el control del peso corporal a través de la regulación del apetito y la termogénesis.<sup>2,7,8</sup> Muchos autores coinciden en plantear al hipotálamo como el principal órgano diana,<sup>9,10</sup> la consideran como una señal que informa a los centros reguladores del balance energético la cantidad de tejido graso almacenado, lo que trae consigo la disminución de la ingesta calórica y el aumento del gasto energético.<sup>10</sup> Estas acciones pueden explicarse, en parte, por el efecto supresor de la leptina en la expresión del neuropéptido Y (NPY) y su secreción por las neuronas del núcleo arcuato,<sup>11-13</sup> además de las evidencias del papel antagónico de la leptina sobre la acción de dicho neuropéptido,<sup>12,13</sup> el cual es un fuerte estimulador del apetito.<sup>13,14</sup> De lo anterior se deriva que los niveles circulantes de leptina están directamente relacionados con el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC) y, específicamente, con el porcentaje de grasa del organismo.

Las primeras evidencias del papel de la leptina en la patogenia de la obesidad derivan de estudios realizados en ratones ob/ob con deficiencia total de leptina, producto de una mutación puntual del gen

ob que genera un producto biológicamente inactivo; lo cual da como resultado hiperfagia, obesidad mórbida e infertilidad.<sup>15,16</sup> Una vez que se les administra leptina exógena no sólo se obtiene una disminución del apetito y del peso corporal sino también se incrementan las concentraciones basales de hormona luteinizante (LH), el peso ovárico, uterino y se corrige la infertilidad en ratones hembras, además de incrementar las concentraciones de la hormona folículo estimulante (FSH), el peso testicular de las vesículas seminales, así como el número de espermatozoides del macho.<sup>15</sup> Por otro lado, la administración de leptina aumenta las concentraciones de LH y testosterona en ratones en ayunas<sup>17</sup> y en hembras prepúberes provoca un adelanto de varios días en la apertura vaginal.<sup>18</sup>

Estas últimas observaciones hicieron pensar que la leptina, además de regular el peso corporal, ejerce un rol importante en el nivel de otros ejes neuroendocrinos y en especial, del gonadal,<sup>17,18</sup> incluso se ha propuesto que esta constituye una señal que relaciona el estado nutricional con la regulación hipotalámica de la función reproductiva.<sup>19</sup> En ratas hembras, la restricción de alimentos las mantiene en etapa prepuberal y cuando se les comienza a dar alimentos libremente aparecen los pulsos de hormona luteinizante (LH) e inmediatamente le sigue la pubertad.<sup>20,21</sup> Esta relación no se constata en ratas machos.<sup>22</sup>

Varios autores<sup>22,23</sup> han sugerido que la ingesta calórica, la composición corporal o la reserva de tejido adiposo de algún modo ejercen control en la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y pueden constituir un factor permisivo en el inicio de la pubertad y su completo desarrollo tanto en roedores como en seres humanos. *García-Mayor* y otros<sup>24</sup> demostraron en un estudio realizado en 789 niños normales de ambos sexos entre

5 y 15 años; que los niveles circulantes de leptina se incrementan tanto en unos como en otros antes de que se eleven otras hormonas relacionadas con el comienzo de la pubertad, acorde al aumento del índice de masa corporal. Dicho incremento es similar en ambos sexos hasta aproximadamente los 10 años de edad en que los niveles de leptina disminuyen en el varón a medida que se elevan las concentraciones de testosterona; resultados similares reportan otros investigadores<sup>25</sup> al plantear que los niveles séricos de leptina se incrementan en niñas y disminuyen en varones después de alcanzar el estadio 2 de Tanner.

Estas diferencias de sexo se han tratado de explicar por un efecto directo de los andrógenos que disminuyen los niveles de leptina; además que el aumento del IMC en el sexo masculino es consecuencia de un incremento de la masa muscular, más que del tejido adiposo, lo cual es característico del sexo femenino.

En niños con pubertad precoz verdadera, la reducción de los niveles de testosterona como resultado del tratamiento con análogos de la GnRH, incrementa las concentraciones de leptina,<sup>26</sup> por otro lado en hombres hipogonádicos se logra una reducción de los niveles séricos de la misma tras la administración del tratamiento sustitutivo con testosterona,<sup>27</sup> todo lo cual apoya el planteamiento anterior y permite concluir que la interacción testosterona-leptina podrá ser parte del eje hipotálamo-hipófisis-gónada-tejido adiposo, que involucra el mantenimiento del peso corporal y la función reproductiva.

Desde hace años se ha visto una estrecha relación entre peso corporal y función gonadal en bailarinas, corredores de maratón y en general, en todos los individuos con depósitos grasos escasos que tienen con frecuencia trastornos en el

funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal; con disminución de las concentraciones de testosterona en los varones y de estradiol en las mujeres, similares a los de sujetos sometidos a ayunos prolongados. Así mismo, en mujeres que no tengan una masa adiposa adecuada, el inicio de la pubertad está retrasado y en las que esta maduración se ha llevado a cabo, la restricción de la ingesta alimentaria produce una involución del eje gonadal.

En mujeres con anorexia nerviosa, enfermedad psiquiátrica caracterizada por una disminución de la ingesta calórica, bajo peso y grasa corporal reducida y con frecuencia, infertilidad y amenorrea, los niveles de leptina son significativamente menores si se compara con mujeres con peso corporal normal y similar edad.<sup>28,29</sup> Dado que la leptina se sintetiza en el tejido adiposo, una reducción en los almacenes de grasa traerían por consiguiente una disminución de sus niveles plasmáticos, lo que se postula como posible mecanismo desencadenante de los trastornos que aparecen en la función reproductiva de estas pacientes. Pudiera pensarse que en aquellos individuos con depósitos grasos aumentados, como ocurre en la obesidad, estas alteraciones no tuvieran lugar; sin embargo es bien conocido lo frecuente de las disfunciones gonadales en las obesas, a pesar de que paradójicamente los niveles de leptina se encuentran elevados en ellas planteándose una resistencia central a la acción de esta hormona como factor responsable de estos fenómenos, ya sea por saturación del transporte dentro del fluido cerebroespinal, anomalías en el receptor hipotalámico o en los mecanismos de transducción posreceptor.<sup>30</sup>

Recientemente en un estudio realizado en mujeres con amenorrea hipotalámica y peso corporal normal, pero

con una reducción de la ingesta calórica, se encontró que existía disminución de los niveles séricos de leptina, demostrándose por primera vez hipoleptinemia, independientemente de la masa grasa.<sup>31</sup>

Kohrt y otros<sup>32</sup> informan que en mujeres posmenopáusicas, la terapia hormonal de reemplazo (THR) no modifica las concentraciones séricas de leptina, en cambio cuando se someten a ejercicio físico intenso, asociado o no a THR, sus niveles circulantes disminuyen en proporción al descenso del peso corporal, se corrobora una vez más la relación leptina y masa adiposa.

La función de la leptina en la regulación del eje gonadal no sólo ocurre en el nivel central, sino además directamente en la gónada, incluso, hay autores<sup>31</sup> que plantean que una interrupción en este efecto de la leptina por resistencia a su acción puede ser la causa de las irregularidades mens-truales en mujeres obesas y desempeñar una importante función en el mecanismo patogénico del síndrome de ovarios poliquísticos. Además, se sabe que la hormona folículo estimulante ejerce un efecto estimulador sobre las células de la granulosa del ovario para la producción de estradiol; efecto favorecido por el factor I de crecimiento similar a la insulina (IGF-I). Estudios actuales plantean que la leptina interfiere de forma negativa en esta acción del IGF-I.<sup>33-34</sup> Hay autores<sup>35</sup> que reportan concentraciones elevadas de leptina en pacientes con poliquistosis ovárica, lo cual sugiere que los trastornos de la función reproductiva, incluyendo la infertilidad, presentes en muchas de estas pacientes se deban al impedimento de los efectos sensibilizantes del IGF-I sobre los folículos dominantes, producto del incremento de la leptinemia.<sup>34</sup> Sin embargo, otros investigadores<sup>36-38</sup> informan que los niveles de leptina en el síndrome de ovarios poliquísticos no

difieren a los encontrados en mujeres normales con edad e índice de masa corporal similar. Se ha demostrado que los niveles séricos de leptina varían a lo largo del ciclo menstrual y alcanzan su pico máximo en la fase luteal, coincidiendo con las concentraciones máximas de progesterona.<sup>30</sup>

Sobre la expresión de la leptina influye el efecto de otras hormonas, entre ellas la testosterona, los glucocorticoides y la insulina. Existen datos de estudios *in vivo* e *in vitro* que demuestran que la insulina puede regular la expresión del gen *ob* y los niveles circulantes de leptina en roedores.<sup>39,40</sup> En seres humanos la exposición prolongada de cultivos de adipocitos a esta hormona incrementan los niveles del ARNm de la leptina.<sup>41-43</sup> Estos datos, junto con un reporte reciente<sup>44</sup> de hipoleptinemia asociada a hipoinsulinemia en mujeres atletas, sugieren que alteraciones crónicas de los niveles de insulina endógena modulan la síntesis de leptina, lo cual es apoyado por un estudio reciente donde se vio que pacientes con poliquistosis ovárica tratados con diazoxide, un compuesto que reduce la secreción de insulina, disminuía concomitantemente las concentraciones de leptina.<sup>45</sup>

Partiendo de estas observaciones, las mujeres con poliquistosis ovárica sirven como modelo para determinar el papel de la insulinoresistencia y el exceso crónico de insulina en los niveles de leptina en virtud de la presencia de un singular componente de insulinoresistencia/hiperinsulinismo en la poliquistosis ovárica, más allá que el asociado con la obesidad *per se*. Sin embargo, estudios realizados en este sentido informan que los niveles de leptina no ofrecen diferencias en mujeres con ovarios poliquísticos comparados con los de mujeres normales,<sup>36-38</sup> probablemente porque la insulinoresistencia, específicamente en el nivel del adipocito, en el síndrome de

ovarios poliquísticos puede oponerse al impacto estimulador de la hiperinsulinemia y explicar los niveles inalterados de leptina en mujeres con este síndrome.<sup>38</sup> Otros autores<sup>35</sup> reportan que en mujeres con poliquistosis ovárica y niveles elevados de leptina se pueden producir formas de leptina menos potentes o tener una disminución de la respuesta en el nivel del tejido diana.

En conclusión, la reciente identificación de la leptina no sólo vino a revolucionar el conocimiento de la patogenia de la obesidad sino además, a aclarar muchos fenómenos del funcionamiento del eje reproductivo hasta ahora conocidos, pero no bien explicados. No obstante, éste es sólo el comienzo de un nuevo camino para transitar en este campo de la investigación.

## SUMMARY

---

The most recent knowledge on leptin, a novel protein hormone that is mainly synthesized in the adipose tissue and is encoded by the ob gene, is included in this paper. Emphasis is made on the role played by this hormone in the pathogeny of obesity on informing the hypothalamus about the body fat mass, and regulating the food intake and the energetic output. The first studies conducted in ob/ob mice with total deficiency of leptin, obese and infertile to which the administration of exogenous leptin made them not only to lose weight but to restore the gonadal function, led specialists to think that this hormone influenced on the functioning of the reproductive axis. It is affirmed that leptin exerts control on the hypothalamic secretion of GnRH and that it may be a permissive factor in the beginning and maintenance of puberal development, and that later deficiencies, as it occurs in individuals with limited fatty deposits, bring about disorders of the reproductive function. It has been proved that leptin concentrations are lower in the male sex, which is connected with the increase of testosterone that exerts an inhibitory effect on its production. Leptin also acts at the ovarian level inhibiting the stimulating effect of IGF-1 together with FSH in the production of estradiol, a mechanism through which some authors have tried to explain the disorders appearing in the gonadal function of women with polycystic ovary syndrome with elevated levels of leptin, although other authors state that the leptin concentrations observed in this syndrome are normal. It is concluded that the new identification of leptin has revolutionized the knowledge of the pathogeny of obesity and has helped to clear several phenomena regarding the functioning of the reproductive axis that were known but not well explained. However, it just opens a new way in this field of research.

*Subject headings:* REPRODUCTION/physiology; HORMONES.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Borone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
2. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M. Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269:543-6.
3. Madj T, Boguski MS, Bryant SH. The reading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine. *FEBS Lett* 1995;373:13-8.
4. Rock FL, Altmann SW, van Heek M, Kastelein RA, Bazan JF. The leptin haemopoietic cytokine fold is stabilized by an intrachain disulfide bond. *Horm Metabol Res* 1996;28:649-52.

5. Mazusaki H, Ogawa Y, Sagawa N. Nonadipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Med* 1997;3:1029-33.
6. Esler M, Vaz M, Collier G. Leptin in human plasma is derived in part from the brain, and cleared by the kidneys. *Lancet* 1998;351:870.
7. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995;269:546-9.
8. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996;45:1455-62.
9. Jeanrenaud FR, Jeanrenaud B. Obesity, leptin and the brain. *N Engl J Med* 1996;334:324-5.
10. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets for leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996;98:1101-6.
11. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995;377:530-2.
12. Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes* 1996;45:531-5.
13. Campfield LA, Smith FJ, Burn P. The OB protein (leptin) pathway—a link between adipose tissue mass and central neural networks. *Horm Metabol Res* 1996;28:619-32.
14. Rohner-Jeanrenaud F, Cusin I, Sainsbury A, Zakzewska KE, Jeanrenaud B. The loop system between neuropeptide Y and leptin in normal and obese rodents. *Horm Metabol Res* 1996;28:642-8.
15. Barash LA, Cheung CC, Weigle DS, Hongping R, Kagigtin EB, Kuijper JL, et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 1996;137:3144-7.
16. Chehab F, Lim M, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996;12:318-20.
17. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1997;382:250-5.
18. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in female mice treated with leptin. *Science* 1997;275:88-90.
19. Hamilton GD, Bronson FH. Food restriction and reproductive development: male and female mice and male rats. *Am J Physiol* 1986;250:370-7.
20. Bronson FH. Food-restricted, prepubertal, female rats: Rapid recovery of luteinizing hormone pulsing with excess food and full recovery of pubertal development with gonadotropin-releasing hormone. *Endocrinology* 1986;118:2483-7.
21. Cameron JL. Nutritional determinants of puberty. *Nutr Rev* 1996;54:17-22.
22. Aguilar E, Pinilla L, Guisado R, Gonzales D, López F. Relation between body weight, growth rate, chronological age and puberty in male and female rats. *Rev Esp Fisiol* 1984;40:82-6.
23. St George IM, Willians S, Silva PA. Body size and the menarche: The Dunedin study. *J Adolesc Health* 1994;15:573-6.
24. García-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: Relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997;82:2849-55.
25. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, et al. Plasma leptin levels in health children and adolescents: Dependence on body mass index, body fat mass, gender pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997;82:2904-10.
26. Palmert MR, Radovick S, Boepple PA. The impact of reversible gonadal sex steroid suppression on serum leptin concentrations in children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998;83:1091-96.
27. Jockenhovel F, Blum WF, Vogel E, Englaro P, Muller-Wieland D, Reinwein D, et al. Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997;82:2510-3.
28. Ferron F, Considine RV, Peino R, Lado IG, Diéguez C, Casanueva FF. Serum leptin concentrations in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa and non-specific eating disorders correlate with the body mass index but are independent of the respective disease. *Clin Endocrinol* 1997;46:289-93.
29. Grinspoon S, Gulick T, Askari H, Landt M, Lee K, Anderson E, et al. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996;81:3861-3.
30. Macut D, Micic D. Leptin and human reproduction. *Med Pregl* 1998;51:410-4.
31. Kohrt WM, Landt M, Birge SJ. Serum leptin levels are reduced in response to exercise training, but not hormone replacement therapy, in older women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996;81:3980-5.

32. Miller KK, Parulekar MS, Schoenfeld E, Anderson E, Anderson E, Hubbard J, Klibanski A, Grinspoon SK. Decreased leptin levels in normal weight women hypothalamic amenorrhea: the effects of body composition and nutritional intake. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998;83:2309-12.
33. Spicer LJ, Francisco CC. The adipose obese gene product, leptin evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology* 1997;138:3374-9.
34. Zachow RJ, Magoffin DA. Direct intraovarian effects of leptin: Action of insulin-like growth factor-I on follicle- stimulating hormone-dependent estradiol -17 Bestradiol production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology* 1997;138:847-50.
35. Brzechffa PR, Jakimiuk AJ, Agarwal Sk, Weitsman SR, Buyalos RP, Magoffin DA. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997;81:4166-9.
36. Rouro J, Antilla L, Koskinen P, Penttila TA, Irjala K, Huupponen, Koulo M. Serum leptin concentrarions in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997;82:1697-1700.
37. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997;82:1687-90.
38. Laughlin GA, Morales AJ, Yen SSC. Serum leptin levels in women with polycystic ovary Syndrome: The role of insulin resistance/hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metabol* 1977;82:1692-96.
39. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995;377:527-9.
40. Cusin Y, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The ob gene and insulin A relationship leading to clues to the understading of obesity. *Diabetes* 1995;44:1467-70.
41. Vidal H, Auboeuf D, De Vos P. The expression of ob gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue. *J Clin Invest* 1996;98:251-5.
42. Kolakzynski JW, Nyce MR, Considine RV. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in human. *Diabetes* 1996;45:699-701.
43. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT. Insulin and cortisol promote leptin production in human fat cells. *Diabetes* 1996;45:1435-8.
44. Laghlin GA, Yen SSC. Hypoleptinemia in women athletes:absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997;82:318-22.
45. Krassas GE, Kaltsas TT, Pontikides N, Jacobs H, Blum W, Messinis I. Leptin levels in women with polycystic ovary syndrome before and after treatment with diazoxide. *Eur J Endocrinol* 1998;139:184-9.

Recibido: 30 de noviembre de 1998. Aprobado: 27 de diciembre de 1998.

Dra. *Gisel Ovies Carballo*. Instituto Nacional de Endocrinología. Departamento de Salud Reproductiva, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10400.