



Recibido: 23 de mayo de 2011

Aceptado: 17 de junio 2011

Resultados obstétricos y perinatales de mujeres mexicanas con síndrome de ovarios poliquísticos

Víctor Manuel Topete-Camarena,* José Ignacio Balandra-Ortiz,* Carlos Ortega-González,‡
Enrique Reyes-Muñoz‡

* Residente de Ginecología y Obstetricia.

‡ Coordinación de Endocrinología.

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

RESUMEN

Introducción: El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es el trastorno endocrinológico más frecuente en mujeres de edad reproductiva. Se ha descrito que las mujeres con SOP tienen un riesgo incrementado de complicaciones obstétricas y perinatales. **Objetivo:** Conocer los resultados obstétricos y perinatales en mujeres mexicanas con antecedente de infertilidad y SOP. **Material y métodos:** Estudio transversal descriptivo; se incluyeron mujeres con infertilidad y diagnóstico de SOP de acuerdo a los criterios de Rotterdam que lograron el embarazo, con producto único, control prenatal y resolución en el INPer, de enero 2003 a abril 2011; se excluyeron mujeres con endocrinopatías concomitantes. Se analizaron las principales complicaciones maternas y fetales. **Resultados:** Las principales complicaciones maternas fueron diabetes mellitus gestacional (DMG) 24.1%, aborto 15.5%, intolerancia a los carbohidratos 13%, parto pretérmino 10.7%, ruptura prematura de membranas 10.7% y enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo 9.6%. **Conclusiones:** Las mujeres mexicanas con antecedente de infertilidad y SOP tienen mayor frecuencia de DMG. El resto de resultados obstétricos y perinatales fueron similares a lo reportado en mujeres sin SOP.

Palabras clave: Síndrome de ovarios poliquísticos, resultados perinatales, diabetes gestacional, preeclampsia, parto pretérmino y aborto.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age. It has been reported that women with PCOS have an increased risk of obstetric and perinatal complications. **Objective:** Know the obstetric and perinatal outcomes of Mexican women with history of infertility and PCOS. **Material and methods:** Cross sectional study, we included women with infertility and diagnosis of PCOS according to the Rotterdam criteria who achieved pregnancy, with unique product, prenatal care and the resolution in the National Institute of Perinatology in Mexico City, from January 2003 to April 2011. We excluded women with concomitant endocrinopathies. We analyzed the main maternal and fetal complications. **Results:** The frequency of maternal complications were gestational diabetes mellitus (GDM) 24.1%, abortion 15.5%, impaired glucose tolerance 13%, preterm delivery 10.7%, premature rupture of membranes 10.7% and pregnancy induced hypertension 9.6%. **Conclusions:** Mexican women with a history of infertility and PCOS have a higher frequency of GDM. The rest of obstetric and perinatal outcomes were similar to those reported in women without PCOS.

Key words: Polycystic ovary syndrome, perinatal outcomes, gestational diabetes, preeclampsia, preterm delivery and abortion.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es uno de los trastornos endocrinológicos más comunes en las mujeres en edad reproductiva, con una prevalen-

cia estimada del 5 al 10% en la población mundial,^{1,2} similar a la reportada en México.³ Alrededor del 70% de las mujeres con anovulación tipo II, según la clasificación de la OMS, presentan SOP.⁴

De acuerdo con los criterios de Rotterdam, el SOP se define por la presencia de al menos dos de los siguien-

tes tres criterios: 1) oligo-anovulación, 2) hiperandrogenismo clínico o bioquímico y 3) ovarios poliquísticos detectados por ultrasonido, después de excluir otras patologías con presentación clínica similar.⁵

La resistencia a la insulina constituye parte fundamental de la fisiopatología del SOP,⁴ con una incidencia reportada del 50 al 70%.⁶ Adicionalmente, el 50% de las mujeres con SOP tienen sobrepeso u obesidad.^{4,6} En México, de acuerdo con el ENSANUT el 70% de las mujeres en edad reproductiva padecen sobre peso u obesidad.⁷ La resistencia a la insulina, así como el sobre peso u obesidad que presenta la mayoría de mujeres con SOP condiciona un mayor riesgo de complicaciones obstétricas y perinatales.⁸

Diversos autores han reportado que los embarazos de mujeres con SOP tienen un riesgo incrementado de complicaciones, tales como: diabetes mellitus gestacional (DMG), intolerancia a los carbohidratos (ICHOS), hipertensión gestacional y preeclampsia. Sin embargo, los resultados de estos estudios han sido inconsistentes.⁹

La información sobre complicaciones obstétricas y perinatales en mujeres mexicanas es limitada. El objetivo del presente estudio es conocer los resultados obstétricos y perinatales en mujeres mexicanas con antecedente de infertilidad y síndrome de ovarios poliquísticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal descriptivo. Se revisaron los expedientes de mujeres que ingresaron al Departamento de Infertilidad del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer) de enero de 2003 a diciembre de 2007 cuya resolución del embarazo fuera antes de abril de 2011. De 204 mujeres con diagnóstico de SOP, de acuerdo a los criterios de Rotterdam, sin otras endocrinopatías agregadas (hipotiroidismo, hiperprolactinemia, diabetes mellitus), 98 lograron el embarazo; se excluyeron 11 por embarazo múltiple, restando 84 embarazadas con producto único, control prenatal y resolución en el INPer y que se incluyeron en el estudio.

Las mujeres que ingresan al Departamento de Infertilidad y logran el embarazo son canalizadas para continuar su control prenatal en el Servicio de Obstetricia, donde se otorga consulta cada cuatro semanas hasta la semana 32; posteriormente cada dos

semanas hasta la semana 36 y después cada semana hasta la resolución.¹⁰ Durante el control prenatal se solicitan exámenes prenatales básicos (biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, grupo sanguíneo y Rh) y un ultrasonido por trimestre.

Durante el periodo de estudio se realizó la detección de DMG en dos pasos: inicialmente tamiz glucosa con carga de 50 g, de las 14-24 semanas de gestación (SDG), considerando normal < 130 mg/dL; si el resultado del tamiz a la hora fue ≥ 130 mg/dL y < 180 mg/dL se realizó una curva de tolerancia oral a la glucosa de tres horas con carga de 100 g (CTOG 3 h-100 g) durante las siguientes dos semanas, considerando DMG con dos o más de los siguientes valores alterados: ayuno ≥ 95 mg/dL, 1 hora ≥ 180 mg/dL, 2 horas ≥ 155 mg/dL y 3 horas ≥ 140 mg/dL. Con un valor alterado se clasificó como ICHOS.¹¹

Los desenlaces perinatales de interés fueron el desarrollo de DMG o ICHOS, hipertensión gestacional¹⁰ (presión arterial ≥ 140/90 mmHg sin proteinuria después de las 20 SDG), preeclampsia¹⁰ (presión arterial ≥ 140/90 mmHg con proteinuria ≥ 300 mg/24 h y edad gestacional > 20 semanas), aborto¹⁰ (nacimiento antes de las 20 SDG y/o peso < de 500 g), partos pretérmino¹⁰ (nacimiento después de las 20 y antes de las 37 SDG), frecuencia de nacimientos por cesárea, partos instrumentados, duración del embarazo, malformaciones neonatales, peso al nacer, grande para edad gestacional (≥ percentila 90) y pequeño para edad gestacional (≤ percentila 10) para la población mexicana.¹²

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas y frecuencias con porcentajes para variables cualitativas y análisis bivariado utilizando prueba de chi cuadrada para comparar variables dicotómicas en función del índice de masa corporal (IMC), considerando significativo una $p < 0.05$. El análisis se realizó con el software SPSS versión 15.

RESULTADOS

Las características clínicas y bioquímicas de las pacientes al ingreso a la consulta de infertilidad se

Cuadro I. Características clínicas de mujeres con SOP al ingreso a infertilidad.

Característica	Valor n = 84
Edad (años)	27.76 ± 3.84
Peso (kg)	70.85 ± 11.07
Talla (m)	1.55 ± 0.06
IMC (kg/m^2)	29.37 ± 4.14
Opso-amenorrea	82 (97.6)
Acné	6 (7.1)
Hirsutismo	27 (32.1)
Acantosis	17 (20.2)
Ovarios poliquísticos por US	60 (71.4)

Valores expresados en media ± desviación estándar o frecuencia y porcentaje, n (%).

SOP: Síndrome de ovarios poliquísticos

US: Ultrasonido

Cuadro II. Características bioquímicas de mujeres con SOP al ingreso a infertilidad.

Característica	Valor n = 84
A4 (ng/dL)	3.41 ± 1.1
S-DHEA ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	183.8 ± 93.5
TL (nmol/L)	1.39 ± 0.80
17-OHP4 (ng/mL)	1.60 ± 0.91
P4 (ng/mL)	2.59 ± 4.84
PRL (ng/mL)	10.42 ± 4.04
TSH ($\mu\text{U}/\text{mL}$)	1.59 ± 0.81
LH (mU/mL)	6.22 ± 6.5
FSH (mU/mL)	4.77 ± 1.44
Glucosa (mg/dL)	94.4 ± 11.73
Insulina ($\mu\text{U}/\text{dL}$)	14.7 ± 11.31
HOMA	3.35 ± 2.68

Valores expresados en media ± desviación estándar.

A4 = androstendiona, S-DHEA = dehidroepiandrosterona sulfatada, TL = testosterona libre, 17-OHP4 = 17 hidroxi-progesterona,

P4: progesterona, PRL = prolactina, TSH = hormona estimulante de la tiroides, LH = hormona luteinizante, FSH = hormona folículo estimulante. HOMA = Homeostatic Model Assessment

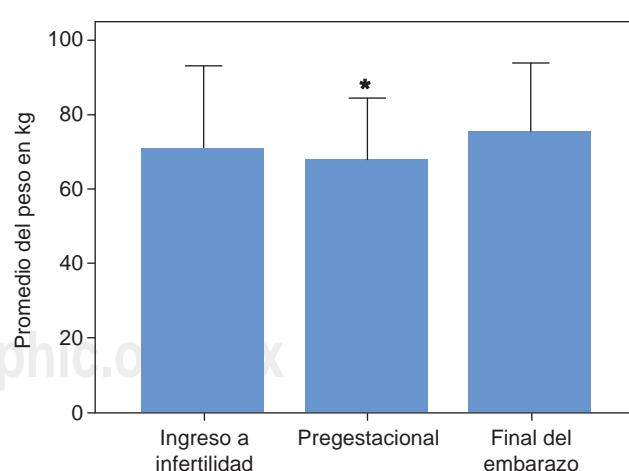
SOP: Síndrome de ovarios poliquísticos

resumen en los *cuadros I y II*. El IMC promedio fue $29.3 \pm 4.14 \text{ kg}/\text{m}^2$; sin embargo, al clasificarlas en base al IMC (normal = 18.5-24.9, sobrepeso = 25-29.9 y obesidad $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) se observó que el 15, 56 y 38% de las mujeres presentaban peso normal, sobrepeso y obesidad respectivamente. El 97% de las pacientes presentaba opso-amenorrea; sin embargo, el 15.5% tenía ciclos ovulatorios (progesterona mayor de 3 ng/dL).⁹

En la *figura 1* se observa el cambio ponderal de las mujeres con SOP al ingreso al INPer a la consulta de infertilidad, el peso antes de lograr el embarazo y al final del mismo, resaltando la disminución significativa de la media del peso pregestacional comparada con el peso al ingreso ($p = 0.02$). También podemos observar una ganancia de peso promedio durante el embarazo de $8.1 \pm 6.3 \text{ kg}$.

En el *cuadro III* se muestra el tratamiento por medio del cual las mujeres lograron el embarazo, siendo las más frecuentes: disminución de peso ($\geq 3.5 \text{ kg}$) más metformina (≥ 4 meses) 23.8%, sólo metformina 19%, inducción de ovulación con letrozol 14.3% e hiperestimulación ovárica controlada más coito programado (HOC + CP) 14.3%.

Los resultados perinatales se muestran en el *cuadro IV*. Dentro de ellos destacan, en orden



* $p = 0.02$, peso al ingreso vs pregestacional

Figura 1. Características ponderales de mujeres mexicanas con SOP al ingreso al Servicio de Infertilidad, previo y al final del embarazo.

Cuadro III. Tratamiento por el cual se logró el embarazo en mujeres mexicanas con SOP.

Técnica	Valor n = 84 (%)
Disminución de peso y metformina	23.8
Sólo metformina	19.0
Letrozol	14.3
HOC + CP	14.3
Citrato de clomifeno	11.9
Espontáneo	7.1
HOC + IIU	4.8
FIVTE	3.6
ICSI	1.2

HOC + CP = hiperestimulación ovárica controlada + coito programado, HOC + IIU = hiperestimulación ovárica controlada + inseminación intrauterina, FIVTE = fertilización *in vitro* con transferencia embrionaria, ICSI = inyección intracitoplasmática de espermatozoides.
SOP: Síndrome de ovarios poliquísticos

de frecuencia, DMG 24.1%; sin embargo, sólo se realizó detección de DMG en 85.7% de la muestra. Aborto 15.5%: cuando se analizó en función del IMC pregestacional fue mayor en mujeres obesas que en normales, 46% *versus* 23%, sin mostrar significancia estadística. Parto pretérmino 10.7% y RPM 10.7%; sin embargo, cuatro de las nueve mujeres con RPM tuvieron embarazos de término. EHIE en el 9.6%. Ninguno de los desenlaces fue diferente de forma significativa al estratificar por IMC.

La vía de resolución del embarazo fue por cesárea en 52.4%, parto vaginal 22.6%, legradós 15.5% y laparotomías quirúrgicas por embarazo ectópico 9.5%. Las indicaciones de cesárea en orden de frecuencia fueron: electiva 25.6%, seguida de riesgo de pérdida de bienestar fetal, falta de progreso de trabajo de parto y desproporción cefálica con 16.3% cada una. El peso promedio de los recién nacidos fue $2,835 \pm 631$ g, con ocho neonatos pequeños para la edad gestacional y sólo dos grandes para la edad gestacional. No se encontraron malformaciones al nacimiento de los recién nacidos.

Cuadro IV. Resultados perinatales.

Desenlace	Frecuencia n = 84 n (%)
Aborto	13 (15.5)
Ectópico	8 (9.5)
Parto pretérmino	9 (10.7)
Ruptura prematura de membranas	9 (10.7)
Diabetes mellitus gestacional*	13 (24.1)
Intolerancia a los carbohidratos*	7 (13)
Hipertensión gestacional	4 (4.8)
Preeclampsia	4 (4.8)
Largo para edad gestacional	2 (2.4)
Pequeño para edad gestacional	8 (9.5)

* n = 54 mujeres.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se observa una alta prevalencia de DMG en mujeres mexicanas con SOP. La mayoría de resultados obstétricos y perinatales fueron similares a los reportados en mujeres sin SOP, lo cual podría explicarse por el control prenatal temprano y adecuada ganancia de peso durante el embarazo.

La frecuencia de DMG en diferentes países es del 2 al 5% y se considera una cifra subestimada, ya que no se efectúan pruebas de escrutinio ni diagnósticas a las embarazadas. En nuestro estudio observamos una incidencia de DMG similar a la reportada por Mikola y cols.,¹³ quienes encontraron una mayor incidencia de DMG en mujeres con SOP comparado con controles, siendo el estudio de mayor peso en el metaanálisis de Boomsma y cols.⁹

El porcentaje de abortos reportados en nuestro estudio se encuentra dentro del rango esperado para la población general que va del 6.5 al 21%,¹⁴ contrario a lo reportado por Glueck y cols., quienes registraron una tasa de abortos hasta del 75% sin uso de metformina durante el embarazo y una tasa del 21% en las mismas mujeres pero con el uso de metformina durante el embarazo en embarazos subsecuentes.¹⁵ Jakubowicz y cols. reportaron una tasa de abortos del

41.9% en mujeres que descontinuaron la metformina, comparado con una tasa de 8.8% de abortos en las mujeres que continuaron con la metformina.¹⁶

En nuestro estudio, el 82% de las mujeres se encontraba en tratamiento con metformina meses antes del embarazo y la mayoría lo siguió utilizando hasta tener el conocimiento del embarazo, que fue alrededor de las 10 SDG, por lo que desconocemos el efecto que ello pudiera tener en la disminución de abortos, lo que podría explicar en parte nuestros hallazgos.

El incremento en la tasa de abortos espontáneos se ha relacionado con diversos factores, entre ellos resistencia a la insulina, obesidad, concentraciones séricas aumentadas de hormona luteinizante (LH), producción anormal de progesterona, hiperandrogenemia, concentraciones incrementadas de glicodelina y de la *insuline-like growth factor binding protein-2* (IGFBP-2), que parecen estar involucrados en la patogénesis del síndrome.¹⁷⁻²¹

El porcentaje de partos pretérmino en nuestro estudio es muy parecido al descrito en la población general y que va de un 8-12%, contrariamente a lo reportado por Bjercke y cols., quienes muestran una incidencia del 23% en mujeres con SOP versus controles,²² si bien no se logró establecer una asociación debido a que no estratificaron los nacimientos pretérmino por sus causas.⁹

La incidencia de EHIE fue similar a lo reportado en la población general que se encuentra entre 5-9% para hipertensión gestacional y 5-7% para preeclampsia.²³ Boomsma y cols. encontraron un incremento significativo del riesgo tanto para hipertensión gestacional como preeclampsia; sin embargo, hay estudios como el de Haakova y cols. en los que no se encuentra un mayor riesgo,²⁴ similar a nuestros hallazgos.

En cuanto a la vía de resolución, se reporta un riesgo relativo de 1.56 para cesárea en mujeres con SOP en comparación con mujeres sin SOP. Sin embargo, cuando el grupo control fue pareado por edad e IMC, no se encontraron diferencias significativas entre el parto vaginal, el uso de fórceps y las cesáreas.⁹ Nuestro estudio muestra una elevada tasa de cesáreas, si bien al estratificar por indicación observamos que el 25.6% fueron electivas.

Existen diversos estudios que sugieren una reducción en las tasas de complicaciones de mujeres con SOP con el uso de metformina durante el embarazo.^{15,16} Sin embargo, el estudio de Glueck y cols., reporta un incremento de preeclampsia en

mujeres con SOP que tomaban metformina durante el embarazo.²⁵

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones como el diseño, tamaño de muestra, carácter retrospectivo y la ausencia de grupo control. Lo anterior nos hace pensar en la necesidad de realizar estudios prospectivos controlados que demuestren el riesgo de complicaciones obstétricas y perinatales, así como estudios clínicos aleatorizados que demuestren la efectividad de diversas intervenciones realizadas en mujeres con SOP, previo y durante el embarazo, como el uso de metformina transgestacional para la prevención de abortos, DMG y preeclampsia. Además, la hipótesis de Barker²⁶ sobre la programación fetal *in utero* sugiere que la nutrición fetal y el ambiente endocrino (por ejemplo, hiperinsulinemia materna) puede afectar los sistemas neuroendocrinos regulando el peso corporal, la ingesta y el metabolismo de los alimentos, con consecuencias a largo plazo para el recién nacido. Lo anterior nos obliga a mejorar dicho ambiente y no esperar a tratar las complicaciones posteriores.

CONCLUSIÓN

Las mujeres mexicanas con antecedente de infertilidad y SOP tienen un incremento en la frecuencia de DMG. El resto de complicaciones obstétricas y perinatales fueron similares a lo reportado en mujeres sin SOP.

REFERENCIAS

1. Asunción M, Calvo R, San-Millán J, Sancho J, Ávila S, Escobar-Morreale H. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2434-38.
2. Azziz R, Woods K, Reyna R, Key T, Knochenhauer, Yildiz B. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2745-49.
3. Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. Gynecol Obstet Invest 2010; 69: 274-80.
4. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005; 352: 1223-36.
5. Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term-health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19: 41-7.

6. De Ugarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005; 83: 1454-60.
7. Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Rivera-Dommarco J. Resultados de la Nutrición de la ENSENAUT 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública. 2007.
8. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 13-21.
9. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 673-83.
10. Instituto Nacional de Perinatología. Normas de procedimientos en obstetricia. Ed. Publicidad y Marketing de México. México 2003.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010; 33: S11-S61.
12. Jurado-García E, Abarca A, Osorio C, Campos R, Saavedra A, Álvarez J y cols. Evaluación del peso y la longitud corporal fetal en la Ciudad de México. Análisis estadístico de 16,807 nacimientos consecutivos de producto único vivo. *Bol Méd Hosp Infant Mex* 1970; 27: 163-95.
13. Mikola M, Hiilesmaa V, Haulttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 226-29.
14. Ballagh SA, Harris HA, Demasio K. Is curettage headed for uncomplicated incomplete spontaneous abortion? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1279-82.
15. Glueck C, Wang P, Goldenberg N, Sieve L. Pregnancy loss, polycystic ovary syndrome, thrombophilia, hypofibrinolysis, enoxaparin, metformin. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10: 323-34.
16. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 524-29.
17. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage: a reappraisal. *Hum Reprod* 2000; 15: 612-15.
18. Tian L, Shen H, Lu Q, Norman RJ, Wang J. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1430-33.
19. Glueck CJ, Sieve L, Zhu B, Wang P. Plasminogen activator inhibitor activity, 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor 1 gene, and first-trimester miscarriage in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2006; 55: 345-52.
20. Palomba S, Orio F, Falbo A, Russo T, Tolino A, Zullo F. Plasminogen activator inhibitor 1 and miscarriage after metformin treatment and laparoscopic ovarian drilling in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005; 84: 761-65.
21. Jakubowicz DJ, Essah PA, Sepp LM, Jakubowicz S, Baillargeon JP, Koistinen R et al. Reduced serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein-1 in women with polycystic ovary syndrome during first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 833-39.
22. Bjercke S, Dale PO, Tanbo T, Storeng R, Ertzeid G, Abyholm T. Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54: 94-8.
23. Zhang J, Zeisler J, Hatch MC, Berkowitz G. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiol Rev* 1997; 19: 218-32.
24. Haakova L, Cibula D, Rezabek K, Hill M, Fanta M, Zivny J. Pregnancy outcome in women with PCOS and in controls matched by age and weight. *Hum Reprod* 2003; 18: 1438-41.
25. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002; 17: 2858-64.
26. Barker DJ. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 364-68.

Correspondencia:

Dr. Enrique Reyes Muñoz

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes
Coordinación de Endocrinología.
Montes Urales Núm. 800, Lomas Virreyes,
Miguel Hidalgo. 11000, México, D.F.
Teléfono: 5520 9900, Ext. 299
E-mail: dr.enriquereyes@gmail.com