

# Niveles séricos de leptina y cinc en pacientes oligomenorreicas

*Dra. Mariolla Parra, MSc. Gladys Marín de López, Dra. Carmen Luisa Uzategui, MSc. Leonor Hernández Yáñez, Lic. Zarela Molina*

*Departamento de Obstetricia y Ginecología, Laboratorio de Investigaciones Hormonales, Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela*

## RESUMEN

**Objetivo:** Investigar en mujeres eumenorreicas y oligomenorreicas si existen diferencias en los niveles séricos de leptina y cinc.

**Método:** Estudio transversal en 40 mujeres: 20 eumenorreicas y 20 oligomenorreicas con normopeso o sobrepeso, según su índice de masa corporal.

**Ambiente:** Servicio de Ginecología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Laboratorio de Investigaciones Hormonales, Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina y Laboratorio de Análisis Instrumental, Facultad de Farmacia, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

**Resultados:** Las mujeres con sobrepeso presentaron mayores niveles séricos de leptina. Las concentraciones séricas de cinc y la relación leptina/área grasa fueron más altas en las mujeres oligomenorreicas con sobrepeso. En las mujeres con sobrepeso la relación Leptina/Cinc alcanzó las cifras más altas.

**Conclusión:** En las pacientes oligomenorreicas la producción de leptina por área grasa es mayor y esto podría, en parte, ser favorecido por tener mayores concentraciones séricas de cinc.

**Palabras clave:** Oligomenorrea. Leptina. Cinc. Obesidad.

## SUMMARY

**Objective:** To investigate in eumenorrheics and oligomenorrheics women if exist differences in the serous levels of leptin and zinc.

**Method:** Transversal study in 40 women: 20 eumenorrheics and 20 oligomenorrheics with normal weight or overweight, according with their body mass index.

**Setting:** Gynecology Unit, Autonomy Institute Hospital Universitario de Los Andes, Laboratory of Hormonal Investigations, Department of Physiopathology, Faculty of Medicine, and Laboratory of Instrumental Analysis, Faculty of Pharmacy, University de Los Andes, Merida, Venezuela.

**Results:** The women with overweight showed greater serum levels of leptin. The serum concentrations of zinc and relation leptin/fat area were more high in the oligomenorrheics with overweight. The overweight women the relation leptin/zinc reached the highest figures.

**Conclusion:** In the oligomenorrheic patients the production of leptin by fat area is higher and this could be, in part, to be favored to have higher serum concentration of zinc.

**Key words:** Oligomenorrhea. Leptin. Zinc. Obesity.

## INTRODUCCIÓN

La leptina, hormona de naturaleza proteica, secretada, principalmente, por el tejido adiposo (1), tiene una acción fundamental en la regulación del apetito y por ende en el control de la obesidad (2); las mujeres oligomenorreicas además de su trastorno menstrual pueden tener sobrepeso e incluso llegar a

presentar obesidad (3). En este sentido diferentes grupos de investigadores han encontrado que en mujeres con trastornos del ciclo menstrual, tipo oligomenorrea, los niveles séricos de leptina no son significativamente diferentes de los respectivos grupos control (menstruaciones regulares) con edad e índice de masa corporal (IMC) similar (4-6); sin embargo, otros estudios han reportado que una tercera parte de mujeres oligomenorreicas tienen niveles séricos de leptina más altos que los esperados

Recibido: 14-03-02

Aceptado para publicación: 28-07-02

según su IMC, postulando que en estos casos la secreción de esta hormona está anormalmente regulada, ya que sus adipocitos secretan más leptina que los controles, y/o que su eliminación está disminuida (7-9). Por otro lado las irregularidades menstruales que presentan las mujeres oligomenorreicas pueden estar relacionadas, en parte, con alteraciones en la secreción de leptina, dado que hay evidencias de que esta hormona está involucrada en la fisiología reproductiva (10).

Entre los diversos factores involucrados en la regulación de la producción de leptina, existen evidencias de que ciertos minerales esenciales como el cinc pueden influir sobre los niveles séricos de esta hormona, bien porque este oligoelemento sea un cofactor necesario para la expresión del gen *ob*, como lo es para la expresión de otros genes (11), o mediante su efecto sobre las citoquinas, específicamente sobre la interleukina 2 y el factor de necrosis tumoral, los cuales incrementan su tasa de producción después de la suplementación de cinc (12). A este respecto, se ha señalado que los niveles de leptina disminuyen en respuesta a la restricción de cinc y se incrementan posterior a la suplementación de este oligoelemento (13). De tal modo el cinc puede ser un modulador de la secreción de leptina, tal como lo sugieren investigaciones tanto en humanos (14) como en animales (15).

Variaciones en las concentraciones séricas de cinc han sido descritas durante ciclos menstruales regulares (16), así como también la ocurrencia de hipogonadismo (17) en casos de alteraciones en sus concentraciones séricas normales, hechos que sugieren la participación de este oligoelemento en las funciones reproductivas (18), al igual que ha sido señalado para el caso de la leptina (10).

De tal manera parecería que, tanto la leptina como el oligoelemento cinc influyen en el funcionalismo del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, y posiblemente para los efectos fisiológicos de estos dos compuestos, tal vez es necesario que entre ellos se mantenga una conexión interactiva (13). De ahí que se podría pensar que cualquier alteración en esta relación pudiera estar relacionada con trastornos de la funcionalidad del eje reproductivo. Por tanto el objetivo de este trabajo fue investigar si existen diferencias en los niveles séricos de leptina y cinc entre mujeres eumenorreicas y oligomenorreicas, con normopeso y sobrepeso.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron seleccionadas 40 mujeres con edades comprendidas entre 15 y 35 años de edad, de la consulta externa del Servicio de Ginecología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Veinte de ellas presentaban ciclos menstruales regulares, determinados en tres ciclos menstruales (eumenorreicas  $28-30 \pm 2$  días) 10 de estas pacientes eumenorreicas tenían normopeso (ENP) dado que su índice IMC se encontraba entre  $20-25 \text{ kg/m}^2$ , límites considerados como normales (19) mientras que las otras 10 eumenorreicas presentaban sobrepeso (ESP). Las 20 mujeres restantes presentaban trastornos menstruales tipo oligomenorrea y al igual que las pacientes eumenorreicas, de acuerdo a su IMC, 10 de ellas tenían normopeso (ONP) y las otras 10 sobrepeso (OSP). Las pacientes eumenorreicas fueron estudiadas entre los días 1-3 de un ciclo menstrual mientras que, las oligomenorreicas después de 35 días de ausencia menstrual.

A cada paciente se le realizó una evaluación antropométrica, para determinar su peso y talla, y además medirles la circunferencia del brazo y los pliegues cutáneos, estos dos últimos parámetros permitieron estimar el área grasa (20).

A todas las pacientes se les extrajo en ayunas una muestra de sangre venosa, la cual fue centrifugada para la obtención del suero y mantenido a  $-20^\circ\text{C}$ , hasta el momento de su procesamiento. La leptina fue cuantificada por ensayo inmunoradiométrico (IRMA) usando material comercial de *Diagnostic Systems Laboratories INC* (Texas-EE.UU). Todas las muestras fueron procesadas en un mismo ensayo, para evitar las variaciones inter-ensayo. Los niveles de cinc se determinaron mediante el uso de espectrofotometría de absorción atómica de llama. Se calcularon las relaciones leptina/área grasa y cinc/leptina.

Para cada grupo o subgrupo, la información fue resumida en promedio  $\pm$  el error estándar de la media. Para el análisis estadístico se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) y para la comparación de medias el test de Student. En todos los casos la significancia estadística se aceptó cuando los valores de la probabilidad (P) eran menores o iguales a 0,05. El programa estadístico empleado fue el Origen 5.

## RESULTADOS

En el Cuadro 1 se presenta la distribución de la

Cuadro 1

Características clínicas de la muestra estudiada

Pacientes	IMC kg/m <sup>2</sup>	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (cm)	Tamaño de la muestra (n)
Eumenorreicas	20-25	27,8 ± 0,90	58,35 ± 1,73	162,3 ± 2,33	10
Oligomenorreicas		21,4 ± 1,71	58,05 ± 1,95	158,2 ± 1,74	10
Eumenorreicas	> 25	27,6 ± 1,53	72,85 ± 2,21*	157,5 ± 1,77	10
Oligomenorreicas		27,4 ± 1,51	77,30 ± 3,20*	159,9 ± 1,88	10

\*P< 0,05 ENP, ONP vs ESP, OSP.

muestra estudiada dependiendo del trastorno menstrual y del IMC. Como puede observarse la edad y la talla fueron muy similares en los cuatro subgrupos de estudio, mientras que el peso corporal fue significativamente mayor (P< 0,05) tanto en las eumenorreicas como en las oligomenorreicas con IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup>.

En la Figura 1 se puede observar que el promedio de área grasa tendió a estar ligeramente más bajo en las pacientes oligomenorreicas. Cuando se tomó en cuenta el IMC, en ambos grupos de estudio, esta variable fue significativamente mayor (P< 0,003) en las mujeres con IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup> (Figura 2).

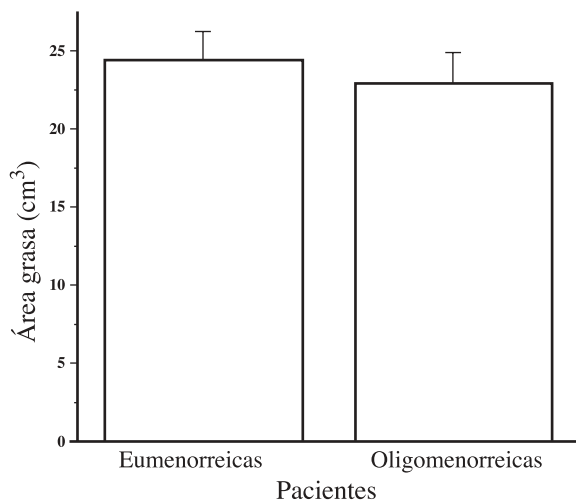


Figura 1. Área grasa en pacientes eumenorreicas y oligomenorreicas.

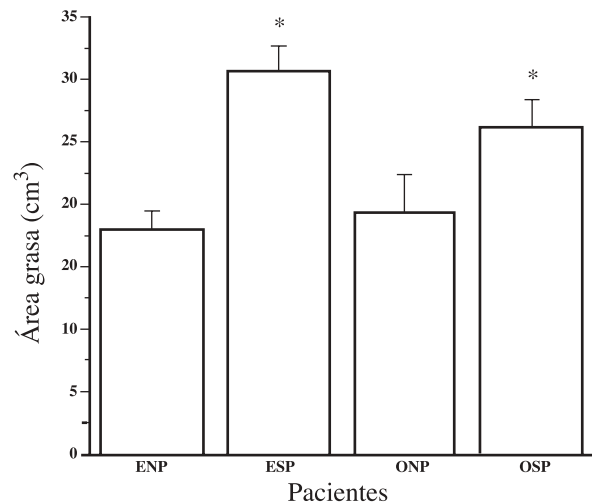


Figura 2. Área grasa en pacientes eumenorreicas y oligomenorreicas con diferentes índices de masa corporal. ENP: eumenorreicas con normopeso, ESP: eumenorreicas con sobrepeso. ONP: oligomenorreicas con normopeso, OSP: oligomenorreicas con sobrepeso.

\*P< 0,003 ESP, OSP vs ENP, ONP.

En las mujeres con IMC mayor de 25 kg/m<sup>2</sup> (Figura 3) los niveles séricos de leptina fueron significativamente más altos que en aquellas pacientes con IMC dentro de límites normales, tanto si eran eumenorreicas (P< 0,003) o presentaban oligomenorrea (P< 0,001), cuando se compararon con su respectivo grupo con IMC dentro de límites normales. Las pacientes oligomenorreicas con IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup> mostraron una ligera tendencia a presentar niveles más altos de leptina sérica que las mujeres eumenorreicas con IMC similar.

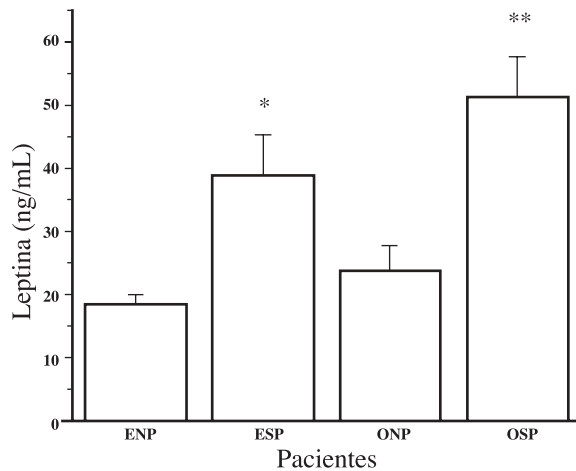


Figura 3. Niveles séricos de leptina en pacientes eumenorreicas y oligomenorreicas con diferentes índices de masa corporal.

ENP: eumenorreicas con normopeso, ESP: eumenorreicas con sobrepeso.

\* $P < 0,003$  ENP vs ESP. \*\* $P < 0,001$  ONP vs OSP.

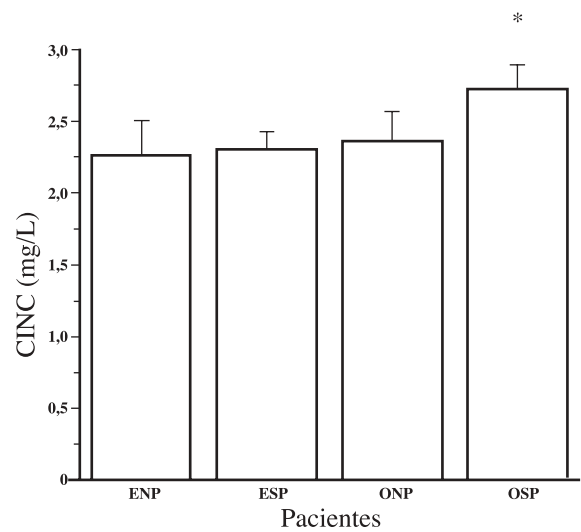


Figura 5. Niveles séricos de cinc en pacientes eumenorreicas y oligomenorreicas con diferentes índices de masa corporal.

ENP: eumenorreicas con normopeso, ESP: eumenorreicas con sobrepeso. ONP: oligomenorreicas con normopeso, OSP: oligomenorreicas con sobrepeso. \* $P < 0,002$  oligomenorreicas vs los otros 3 grupos.

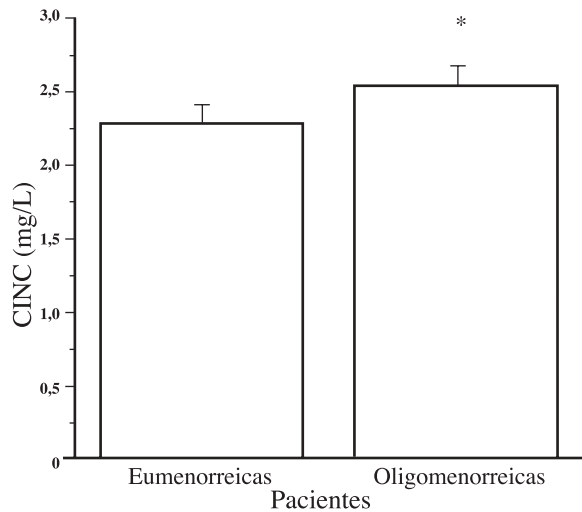


Figura 4. Niveles séricos de cinc en pacientes eumenorreicas y oligomenorreicas. \* $P < 0,05$  eumenorreicas vs oligomenorreicas.

Los niveles séricos de cinc fueron significativamente más altos ( $P < 0,05$ ) en las pacientes oligomenorreicas que en las mujeres eumenorreicas (Figura 4). Al discriminar por IMC se puede observar (Figura 5) que en las pacientes oligomenorreicas con IMC superior a  $25 \text{ kg/m}^2$  los niveles séricos de cinc son superiores ( $P < 0,002$ ) a los cuantificados en las pacientes con este mismo trastorno menstrual o eran eumenorreicas pero con IMC dentro de límites normales.

En las mujeres eumenorreicas con IMC superior a  $25 \text{ kg/m}^2$  los valores de la relación leptina/área grasa estuvieron más altos que en las mujeres con IMC entre  $20\text{-}25 \text{ kg/m}^2$ , pero la diferencia entre estos dos grupos no alcanzó significancia estadística. Mientras que, en las pacientes oligomenorreicas con IMC por encima de la normalidad la relación leptina/área grasa fue significativamente mayor ( $P < 0,002$ ) que en las pacientes con esta misma patología pero cuyos IMC se encontraban dentro de los límites normales y que en las mujeres eumenorreicas tanto si su IMC era normal ( $P < 0,0004$ ) o superior a  $25 \text{ kg/m}^2$  ( $P < 0,01$ ) (Figura 6).

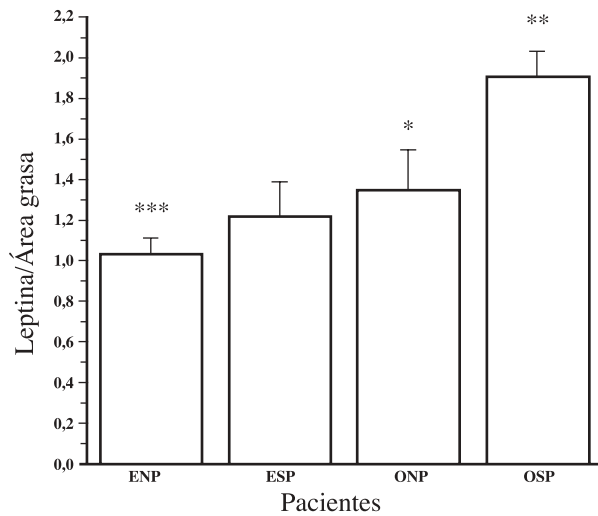


Figura 6. Relación leptina/área grasa en pacientes eumenorreicas y oligomenorreicas con diferentes índices de masa corporal. ENP: eumenorreicas con normopeso, ESP: eumenorreicas con sobrepeso. ONP: oligomenorreicas con normopeso, OSP: oligomenorreicas con sobrepeso. \*P< 0,01 OSP vs ESP. \*\*P< 0,002 ONP vs OSP. \*\*\*P< 0,0004 OSP vs ENP.

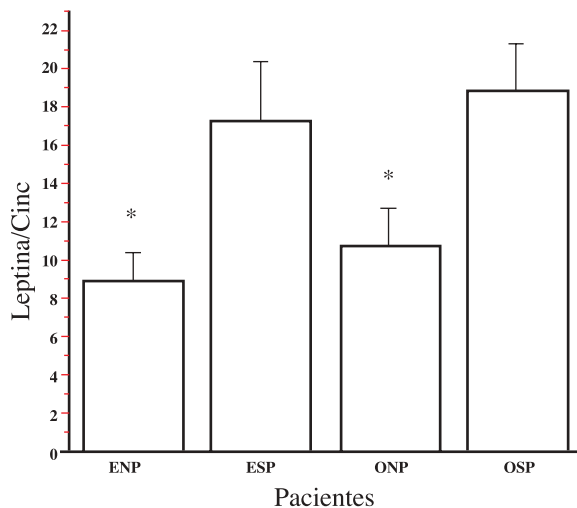


Figura 7. Relación leptina/cinc en pacientes eumenorreicas y oligomenorreicas con diferentes índices de masa corporal. ENP: eumenorreicas con normopeso, ESP: eumenorreicas con sobrepeso. ONP: oligomenorreicas con normopeso, OSP: oligomenorreicas con sobrepeso. \*P< 0,01 ENP vs ESP y ONP vs OSP.

Los valores de la relación leptina/cinc eran inferiores en las pacientes con IMC dentro de límites normales tanto si eran eumenorreicas como si eran oligomenorreicas ( $P < 0,01$ ) cuando se compararon con los obtenidos en las mujeres del mismo grupo pero con IMC superior a  $25 \text{ kg/m}^2$  (Figura 7).

## DISCUSIÓN

Los resultados de la presente investigación muestran que, el área grasa no fue estadísticamente diferente entre las mujeres eumenorreicas y oligomenorreicas aun cuando en estas últimas hubo una ligera tendencia a presentar menor área grasa.

Cuando la muestra estudiada fue distribuida de acuerdo al IMC tanto en las eumenorreicas como en las oligomenorreicas con IMC superior a  $25 \text{ kg/m}^2$ , como era de esperarse (21), el área grasa fue mayor.

Nuestros resultados confirman lo ya reportado de una relación entre la obesidad y los niveles de leptina (22,23), dado que tanto en las mujeres eumenorreicas y las oligomenorreicas con sobrepeso los niveles de esta hormona fueron mayor que en sus respectivos controles. Sin embargo, llama la atención que las pacientes oligomenorreicas con sobrepeso a pesar de mostrar tendencia a presentar menor área grasa que las eumenorreicas con similar IMC, tienden a producir más leptina y de hecho en ellas la relación leptina/área grasa fue significativamente mayor que en los otros grupos de estudio, sugiriendo que no sólo la cantidad de grasa es determinante en la producción de esta hormona, como ha sido propuesto (24), sino que en este caso, otro factor o factores pueden estar involucrados, como pudiera ser el caso del oligoelemento cinc cuyos niveles séricos fueron significativamente más altos en las pacientes oligomenorreicas con IMC superior a  $25 \text{ kg/m}^2$  y en quienes la relación leptina/cinc alcanzó niveles similares a los del grupo de mujeres eumenorreicas con sobrepeso.

Como ya hemos señalado anteriormente distintos grupos de investigadores han reportado que la secreción de leptina puede ser modulada por el oligoelemento cinc (13-15). Es de interés particular que tanto la leptina como el cinc están relacionados con los procesos reproductivos (10,16-18). Así, por ejemplo, es conocido que los receptores estrogénicos tienen en su molécula un dominio rico en cinc que conlleva a la formación de estructuras particulares conocidas como dedos de cinc y que son indispensables para la interacción del complejo hormona-receptor con el ADN, en los procesos de activación

y transcripción de los genes blanco para los estrógenos (25). Sin embargo, también hay hallazgos que el exceso en las concentraciones séricas normales de este oligoelemento, lejos de beneficiar, altera la función reproductiva (26). La leptina, también en concentraciones fisiológicas, ejerce un efecto positivo sobre la esteroidogénesis ovárica, y por el contrario concentraciones elevadas de esta hormona tienen un efecto deletéreo sobre las funciones de los ovarios, tal como ha sido demostrado en folículos preovulatorios de mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, condicionando una resistencia a la estimulación gonadotrópica (27).

Hay evidencias de que el cinc incrementa, a nivel del tejido adiposo, la expresión del gen de la leptina (28). De tal manera, el incremento en los niveles séricos de cinc observado en este estudio, en las pacientes oligomenorreicas con sobrepeso pudiera, en parte, ser responsable de la mayor producción de leptina por área grasa, detectada en ellas y esto podría estar relacionado con sus trastornos menstruales. En concordancia con este planteamiento están las evidencias de trastornos menstruales en caso de hiperleptinemia, observados por otros autores (29,30) y quienes han postulado que, posiblemente en estas condiciones se neutraliza el efecto sinérgico del IGF-I sobre los folículos dominantes para la producción de estradiol, de ahí la alteración en el desarrollo folicular y la ovulación producido por el exceso de leptina.

### Agradecimientos

Al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes (CDCHT), por financiar esta investigación (Proyecto M-683-00-07-E).

Al Laboratorio de Análisis Instrumental, Facultad de Farmacia, Universidad de Los Andes, por la colaboración prestada en el desarrollo de esta investigación.

Al Dr. Argenis Torres por su colaboración en el análisis estadístico de los datos obtenidos.

### REFERENCIAS

- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
- Lonnqvist F, Nordfors L, Schalling M. Leptin and its potential role in human obesity. *J Intern Med* 1999;245:643-652.
- Venturoli S, Porcu E, Flamigni C. Polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Pediatr* 1994;6:338-396.
- Chapman I, Wittert G, Norman R. Circulating leptin concentrations in polycystic ovary syndrome relation to anthropometric and metabolic parameters. *Clin Endocrinol* 1997;46:175-181.
- Laughlin G, Morales A, Yen S. Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: The role of insulin resistance / hiperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1692-1696.
- Baranowska B, Radzikowska M, Wasilewska-Dziubinska E, Kaplinska A, Roguski K, Plonowski A. Neuropeptide Y, leptin, galanin and insulin in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:344-351.
- Brzechffa P, Jakimiuk A, Agarwal S, Weitsman S, Buyalos R, Magoffin D. Serum immunoreactive concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4166-4169.
- Messinis I, Milingos S, Zikopoulos K, Kollios G, Seferiades K, Lolis D. Leptin concentrations in the follicular phase of spontaneous cycles and cycles superovulated with follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1998;13:1152-1156.
- Vicennati V, Gambineri A, Calzoni F, Casimirri F, Macor C, Vettor R, et al. Serum leptin in obese women with polycystic ovary syndrome is correlated with body weight and fat distribution but not with androgen and insulin levels. *Metabolism* 1998;47:988-992.
- Brann D, Wade M, Dhandapani K, Mahesh V, Buchanan C. Leptin and reproduction. *Steroids* 2000;67:95-104.
- Prasad A. Zinc: The biology and therapeutics of an ion. *Ann Intern Med* 1996;125:142-144.
- Beck F, Prasad A, Kaplan J, Fitzgerald J, Brewer G. Changes in cytokine production and T cell subpopulations in experimentally induced zinc deficient humans. *Am J Physiol* 1997;272:1002-1007.
- Mantzoros C, Prasad A, Beck F, Grabowski S, Kaplan J, Adair C, et al. Zinc may regulate serum leptin concentrations in humans. *J Am Coll Nutr* 1998; 17:270-275.
- Chen M, Song Y, Lin P. Zinc may be a mediator of leptin production in humans. *Life Sci* 2000;66:2143-2149.
- Chen M, Song Y, Lin P. Zinc effects on hyperglycemia and hypoleptinemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Horm Metab Res* 2000;32:107-109.
- Turull M, Hudson R, Ross R, Argemi J, Gutierrez C, Lechuga J, et al. Evaluation of serum zinc-binding capacity during childbirth, in newborn infants and during the menstrual cycle. *Ann Nutr Metab* 1994;38:20-27.
- Shay N, Mangian H. Neurobiology of zinc-influenced eating behavior. *J Nutr* 2000;130(Suppl):1493-1499.
- Prasad A. Clinical, endocrinological and biochemical effects of Zinc deficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1985;14:567-589.

19. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación de la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Nutr Obes* 2000;3:285-299.
20. Dugdale A, Griffiths M. Estimating fat body mass from anthropometric data. *Am J Clin Nutr* 1989;32:2400-2403.
21. Coppack S, Pinkney J, Mohamed-Ali V. Leptin production in human adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 1998;57:461-470.
22. Klein S, Coppack S, Mohamed-Ali V, Landt M. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 1996;45:984-987.
23. Burguera B, Couce M. Leptin access into the brain saturated transport mechanism in obesity. *Physiol Behav* 2001;74:717-720.
24. Dagogo J. Regulation and possible significance of leptin in humans: Leptin in health and disease. *Diabetes Rev* 1999;7:23-38.
25. Carson M, Schrader W, Malley B. Steroid receptor family: Structure and functions. *Endocr Rev* 1990;11:201-215.
26. Walsh C, Sanstead H, Prasad A, Newberne P, Fraker P. Zinc: Health effects and research priorities for the 1990. *Environ Health Perspect* 1994;102:5-46.
27. Fedoresak P, Storeng R, Dale P, Tanbo T, Torjesen P, Urbancsek J, et al. Leptin and leptin binding activity in the preovulatory follicle of polycystic ovary syndrome patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:649-655.
28. Otto E, Shay N. Zinc deficiency reduces leptin gene expression and leptin secretion in rat adipocytes. *Exp Biol Med* 2001;226:841-846.
29. Spicer L, Francisco C. The adipose obese gene product, leptin evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology* 1997;138:3374-3379.
30. Lindheim S, Saver M, Carmina E, Chang P, Zimmerman R, Lobo R. Circulating leptin levels during ovulation induction: Relation to adiposity and ovarian morphology. *Fertil Steril* 2000;73:493-497.

Correspondencia: Dra. Carmen Luisa Uzcátegui  
 Centro de Endocrinología y Reproducción (CER),  
 Av. 4 N° 34-2.  
 Teléfonos: 02742634425, 02742661649, Mérida  
 5101.

---

## Resultados después de inducción electiva del parto en nulíparas.

Los autores realizaron un estudio de corte transversal en 510 989 mujeres que parieron en New South Wales, Australia, entre 1992-1997. Los resultados del embarazo se compararon en relación a las complicaciones obstétricas, morbilidad neonatal, y mortalidad perinatal. Las nulíparas y las grandes múltiparas tuvieron significativamente más complicaciones obstétricas, morbilidad neonatal y mortalidad perinatal que las mujeres con 1, 2 ó 3 partos. Evaluando cada paridad separadamente, los autores demostraron que la gran multiparidad debe comenzar a los 4 y no a los 5 partos como se había pensado previamente. Todos sus resultados fueron corregidos por variables de confusión, incluyendo la edad, estatus de fumadora de la madre y estatus socioeconómico.

Comentario: Este estudio extenso y cuidadosamente realizado demostró que el riesgo de complicaciones obstétricas, morbilidad neonatal, y mortalidad perinatal son mayores en las mujeres múltiparas y en las mujeres grávida 4 y más. Los autores demostraron que la multigravidad comienza después de los 4 partos. Mientras que las parejas de los países más desarrollados han tendido a tener familias menos numerosas, es importante para el obstetra saber que hay un riesgo aumentado con la paridad y los problemas potenciales que pueden ocurrir (Bai J, Wong FES, Bauman A, Mohsin M. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:274-278.