



Investigaciones Andina

ISSN: 0124-8146

deslava@areandina.edu.co

Fundación Universitaria del Área Andina  
Colombia

Usta Savioli, Carla María; Torres Forero, Carolina; Gómez López, Mariana Teresa; Lynett Flórez, Daniela; Fernández González, Isabel; Celis Regalado, Luis Gustavo  
REPORTE DE 4 CASOS DE INVERSIÓN DE CROMOSOMA 9 EN UNA MUESTRA DE  
4755 LÍQUIDOS AMNIÓTICOS EN UNA POBLACIÓN VENEZOLANA  
Investigaciones Andina, vol. 19, núm. 35, 2017, pp. 153-162  
Fundación Universitaria del Área Andina  
Pereira, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=239058067009>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica  
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## REPORTE DE 4 CASOS DE INVERSIÓN DE CROMOSOMA 9 EN UNA MUESTRA DE 4755 LÍQUIDOS AMNIÓTICOS EN UNA POBLACIÓN VENEZOLANA

Carla María Usta Savioli<sup>1</sup>, Carolina Torres Forero<sup>1</sup>, Mariana Teresa Gómez López<sup>1</sup>, Daniela Lynett Flórez<sup>1</sup>, Isabel Fernández González<sup>2</sup>, Luis Gustavo Celis Regalado<sup>1</sup>

### Resumen

La inversión del cromosoma 9, inv (9), es una reordenación cromosómica relativamente común y generalmente se considera como una variante normal. No obstante, varios estudios han sugerido una posible asociación con síndrome metabólico, obesidad, galactosemia, diabetes mellitus y aborto espontáneo recurrente. Este estudio tiene como objetivo describir cuatro casos con la misma inversión cromosómica 9, inv (9) (p12; q12), y compararlo con lo que ha sido expuesto en la literatura. Se realizaron una serie de casos retrospectivos. Se evaluó una gran base de datos de informes de amniocentesis realizados en el centro Policlínica Metropolitana de Caracas entre 2005 y 2016. Como parte del protocolo del centro, todas las muestras de líquido amniótico recuperadas se centrifugaron a 800 rpm. Finalmente, se realizó un análisis de 20 bandas en metafase G para el cariotipo. Se recuperaron todos los cariotipos que informaron inv (9) (p12; q12). De 4755 informes de amniocentesis, se identificaron un total de 4 casos de inv (9) (p12; q12) pericéntrico. Según la literatura, este tipo de reordenamiento se ha asociado a algunas enfermedades metabólicas. Este hallazgo está respaldado por el hecho de que esta región cromosómica contiene el factor 1 promotor de insulina y el factor iniciador para la alfa quinasa 3 del factor de iniciación de traducción eucariótico, ambos implicados en la diabetes transitoria. Existe escasa literatura sobre este tipo de inversión, y se necesitan más estudios para un análisis de correlación adecuado. Los resultados de esta breve serie y los hallazgos de la literatura respaldan la importancia de los primeros estudios de cariotipo para identificar posibles asociaciones.

**Palabras clave:** inversión cromosoma 9, obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus, amniocentesis, abortos.

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: luis.celis@unisabana.edu.co

<sup>2</sup> Unidad de Genética Médica. Policlínica Metropolitana. Caracas, Venezuela.

## REPORT OF FOUR CASES OF INVERSION OF CROMOSOMA 9 IN A SAMPLE OF 4755 AMNIOTIC LIQUIDS IN A VENEZUELAN POPULATION

Carla María Usta Savioli<sup>1</sup>, Carolina Torres Forero<sup>1</sup>, Mariana Teresa Gómez López<sup>1</sup>, Daniela Lynett Flórez<sup>1</sup>, Isabel Fernández González<sup>2</sup>, Luis Gustavo Celis Regalado<sup>1</sup>

### Abstract

The inversion of chromosome 9, inv (9), is a relatively common chromosomal rearrangement and is commonly considered as a normal variant. However, several studies have suggested a possible association with metabolic syndrome, obesity, galactosemia, diabetes mellitus and recurrent spontaneous abortion. This study aims to describe four cases with the same chromosome inversion 9, inv (9) (p12; q12), and compare them with what has been shown in the literature. A set of retrospective cases were carried out. A large database of amniocentesis reports made at the Policlinica Metropolitana of Caracas between 2005 and 2016 were analyzed. As part of the protocol of the Center, all recovered amniotic fluid samples were centrifuged at 800 rpm. Finally, an analysis of 20 metaphase G bands was performed for the karyotype. All the karyotypes that reported inv (9) (p12; q12) were recovered. According to 4755 reports of amniocentesis, a total of 4 cases of inv (9) pericentric (p12; q12) were identified. Based on the literature, this type of rearrangement has been associated with some metabolic diseases. This finding is supported by the fact that this chromosomal region contains the insulin promoter factor-1 and the initiating factor for alpha kinase 3 of the eukaryotic translation initiation factor, both involved in transient diabetes. There is not enough literature on this type of inversion, and more and more studies are needed to perform an adequate correlation analysis. The findings of this brief series and the literature review support the importance of the first karyotype studies to identify possible associations.

Key words: Chromosome 9 inversion, obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, amniocentesis, abortions.

## RELATO DE 4 CASOS DE INVERSÃO DO CROMOSSOMA 9 EM UMA AMOSTRA DE 4.755 LÍQUIDOS AMNIÓTICOS EM UMA POPULAÇÃO VENEZOLANA

Carla María Usta Savioli<sup>1</sup>, Carolina Torres Forero<sup>1</sup>, Mariana Teresa Gómez López<sup>1</sup>, Daniela Lynett Flórez<sup>1</sup>, Isabel Fernández González<sup>2</sup>, Luis Gustavo Celis Regalado<sup>1</sup>

### Resumo

A inversão do cromossomo 9, inv (9), é um rearranjo cromossômico relativamente comum e é geralmente considerada como uma variante normal. No entanto, vários estudos sugeriram uma possível associação com a síndrome metabólica, obesidade, galactosemia, diabetes mellitus e aborto espontâneo recorrente. Este estudo tem como objetivo descrever quatro casos com a mesma inversão cromossômica 9, inv (9) (p12q12), e compará-lo com o exposto na literatura. Uma série de casos retrospectivos foi feita. Avaliara-se uma grande base de dados de relatórios de amniocentese realizada no centro Policlínica Metropolitana de Caracas entre 2005 e 2016. Como parte do protocolo do centro, todas as amostras de líquido amniótico recuperadas foram centrifugadas a 800 rpm. Finalmente, uma análise de 20 bandas G foi realizada para o cariótipo. Todos os cariótipos com inv (9) (p12q12) foram recuperados. Dos 4.755 relatos de amniocentese, foram identificados 4 casos de inv (9) pericêntricos (p12q12). Segundo a literatura, esse tipo de rearranjo tem sido associado a algumas doenças metabólicas. Esta conclusão é apoiada pelo facto de que esta região cromossômica contém o fator promotor de insulina 1 e o fator iniciador para a 3-quinase alfa do fator de início de tradução de eucariotos, ambos envolvidos na diabetes transitória. Há escassa literatura sobre este tipo de inversão, e mais estudos são necessários para uma análise de correlação adequada. Os resultados desta breve série e os resultados encontrados na literatura corroboram a importância dos primeiros estudos de cariótipos para identificar possíveis associações.

Palavras-chave: inversão do cromossomo 9, obesidade, síndrome metabólica, diabetes mellitus, amniocentese, abortamentos.

## Introducción

Hoy en día existen diferentes métodos usados para diagnosticar enfermedades genéticas, como el estudio de cariotipo en líquido amniótico a través de la realización de la amniocentesis (1,2).

La amniocentesis es aquella técnica que consiste en puncionar la cavidad amniótica con objetivos tanto diagnósticos como terapéuticos. Esta se clasifica según el momento de la gestación que se realice dividiéndose en precoz, intermedia y tardía. Precoz es aquella realizada a la semana 20 y busca diagnosticar enfermedades cromosómicas, la intermedia se realiza en las semanas 20-35 y busca problemas de isoinmunización; por último está la tardía que se lleva a cabo después de la semana 35 y evalúa el riesgo de sufrimiento fetal (3).

Las indicaciones médicas de la amniocentesis son edad materna, anomalía fetal ecográfica detectada durante el estudio morfológico, cribado del segundo trimestre con riesgo  $>1/250$ , una anomalía cromosómica en gestación previa, antecedente de anomalía cromosómica (hijo previo o en uno de los progenitores) o, por enfermedad monogénica o enfermedad infecciosa fetal. Una indicación no médica es la decisión de la gestante (ansiedad o angustia materna) (4).

Hablando de los hallazgos que se pueden encontrar en las amniocentesis por medio del estudio del cariotipo, se encuentran las inversiones cromosómicas. Estas son reordenamientos aparentemente equilibrados que pueden provocar un

fenotipo afectado debido a la interrupción de genes o a la variación en la actividad de estos, por efectos de cambios en la posición. Entre las inversiones se encuentran las de tipo pericéntricas que consisten en rupturas y reparaciones invertidas del segmento cromosómico, que involucran al centrómero (5).

Específicamente, el caso del cromosoma 9 es una estructura altamente polimórfica, la inversión pericéntrica del cromosoma 9 es una de las alteraciones que más frecuentemente se encuentran en los estudios citogenéticos; se estima que la incidencia es aproximadamente del 1 al 4% dependiendo de la población (6). Este tipo de inversiones, no demuestran, usualmente, alteraciones fenotípicas en los pacientes; sin embargo, un estudio realizado durante 14 años en el que se evaluó la implicación de la inversión de cromosómica 9 en los locus (p11;q12), (p11;q13), y (p11;q21), demostró que estos sitios eran el punto de quiebre para presentar algunas anormalidades fenotípicas o del desarrollo (7).

Este artículo busca reportar cuatro casos con cariotipos que evidencian inversión del cromosoma 9, recalcando la relación que puede existir entre esta alteración cromosómica y el desarrollo de síndrome metabólico, obesidad, galactosemia, diabetes y abortos recurrentes.

De las enfermedades metabólicas revisadas en la literatura se encuentran: la diabetes mellitus neonatal transitoria, asociada a una inversión pericéntrica del cromosoma 9. Se demostró en un único caso de una paciente femenina, de un mes de vida, con cariotipo que evi-

denció [46 XX, inv(9) (p11,q12)], quien cursó con cuadro clínico de irritabilidad, poliuria, polidipsia, de 24 horas de evolución, con glicemia de 1552 mg/dl y cetonemia positiva; la cual se resolvió con reanimación hídrica y administración de insulina. A su vez, es importante considerar en un futuro la tendencia a recaer en diabetes mellitus tipo 2 entre los 7 y 20 años posteriores, esto, debido a una alteración de la fisiopatología fetal de modo irreversible secundario a un proceso de insuficiencia placentaria en la cual se producen cambios hormonales y señales celulares. Se presenta un aumento del metabolismo anaerobio que genera hipoxemia fetal, reducción de niveles de glucógeno y glucosa, disminución de IGF-1 e insulina, reducción de GLUT1 y de transportadores de aminoácidos placentarios (8,9,10).

Por otro lado, se encuentra la galactosemia clásica, trastorno causado por la mutación en el gen que codifica galactosa-1-fosfato uridiltransferasa en el cromosoma 9p13. La presentación clásica se produce en el período neonatal, después de la ingestión de galactosa, cursando con un cuadro clínico de ictericia, hepatoesplenomegalia, insuficiencia hepatocelular, intolerancia, hipoglucemia, disfunción tubular renal, hipotonía, sepsis y cataratas. La única terapia para los pacientes con galactosaemia clásica es una restricción estricta en la ingesta de galactosa(11,12,13).

Con lo anteriormente nombrado en relación a la inversión del cromosoma nueve y su asociación con la restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) es importante considerar que un ambiente

intrauterino adverso secundario a un efecto de programación puede asociarse a diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular. Esto es conocido como la Teoría de Barker, en donde existe una adaptación del feto a la malnutrición que produce cambios en la fisiología y la estructura del organismo que derivan directamente en el desarrollo de enfermedades en la vida adulta, las cuales ya han sido mencionadas previamente (14). Aquí es donde radica la importancia de un seguimiento y la prevención y promoción en salud desde edades tempranas, según los diagnósticos definidos.

## Metodología

La metodología utilizada consistió en una muestra de 4755 líquidos amnióticos extraídos mediante amniocentesis genética. Estos fueron centrifugados a 800 rpm, descartando el sobrenadante y posteriormente las células se resuspendieron hasta 3 mL de medio de cultivo celular (CHANG Amnio, Irvine Scientific), se tomaron 1,5 mL para cada frasco de cultivo celular con un volumen final de 4.5 mL y finalmente se procedió a realizar un bandedo G analizando 20 metafases. Para evitar la contaminación con células de la madre antes de enviar la muestra para cariotipo, se desecharon los 3 primeros cc de líquido para minimizar ese riesgo; por otra parte, los líquidos no presentaron aspecto sangüinolento donde el riesgo de contaminación es mayor.

De estos 4755 líquidos amnióticos, 319 parejas presentaban pérdida fetal recu-

rente, de las parejas estudiadas solo 4 casos presentaron inversión pericéntrica del cromosoma 9 (dos hombres y dos mujeres).

Posteriormente, se decidió realizar una búsqueda en la literatura buscando la relación de esta alteración cromosómica con el desarrollo de enfermedades metabólicas como lo son la obesidad, el síndrome metabólico y diabetes mellitus.

Resultados

Se trata de un estudio de cariotipo en líquido amniótico como indicación de médico tratante en 319 parejas que presentaron pérdida fetal recurrente, de los cuales cuatro (dos hombres, dos mujeres) presentaron como alteración cromosómica inversión pericéntrica del cromosoma 9 (p12,q12) [Figura 1 (A Y B) Y 2 (C Y D)].

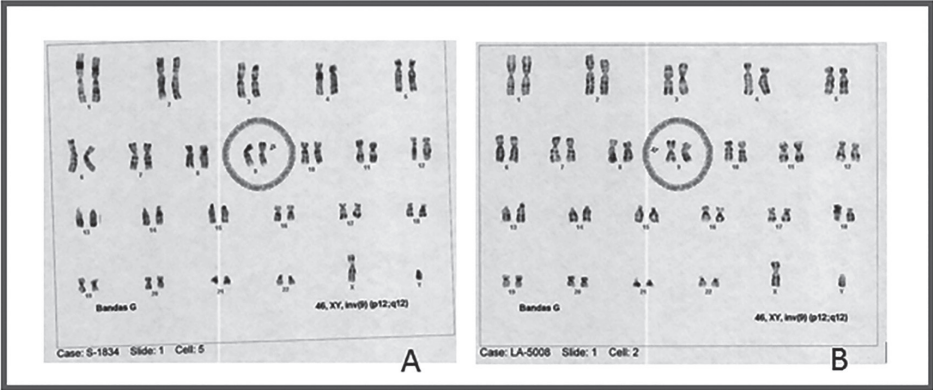


Figura 1. Cariotipos 46, XY, (inv) 9 (p12,q12) de 2 líquidos amnióticos diferentes (a) y (b) [metafases 20].

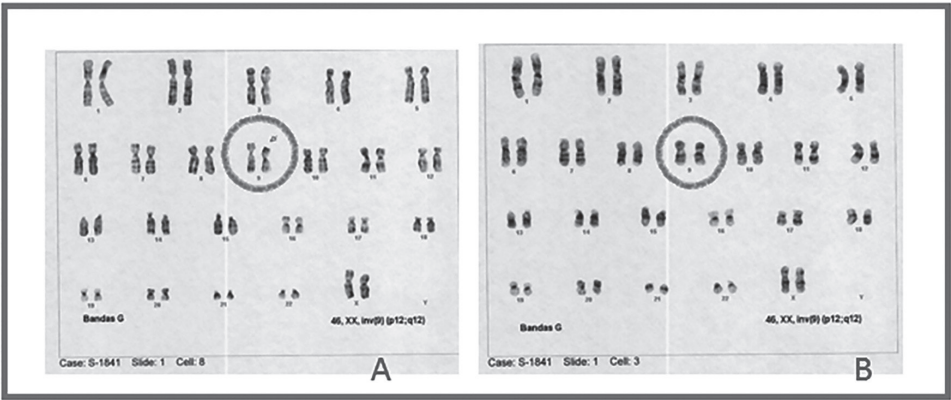


Figura 2. Cariotipo 46, XX, (inv) 9 (p12,q12). de 2 líquidos amnióticos diferentes (a) y (b) [metafases 20].



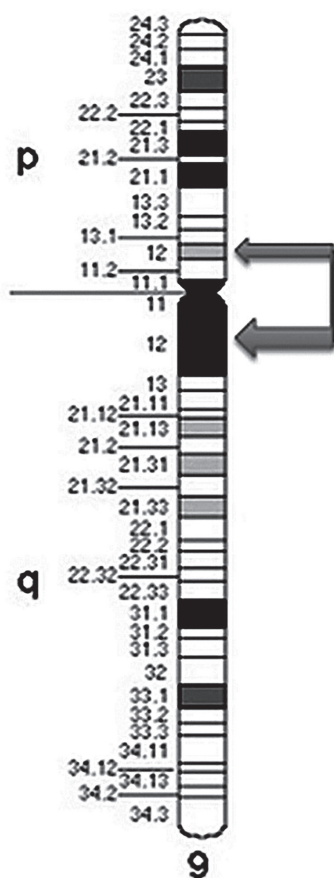
## Discusión

En este artículo se han descrito cuatro casos con inversión del cromosoma 9 [inv (9)] (p12,q12).

Los seres humanos normalmente tienen 46 cromosomas en cada célula, divididos en 23 pares, dos copias del cromosoma 9, el cual está construido por aproximadamente 141 millones de bases del DNA y representa aproximadamente el 4,5% del total del DNA en las células; se considera que el cromosoma 9 contiene cerca de 800 a 900 genes que

dan instrucciones para la generación de proteínas las cuales finalmente tendrán diferentes roles en el cuerpo (15).

Algunas de las alteraciones que se pueden presentar en el cromosoma 9 incluyen un segmento extra del brazo corto (p) o del brazo largo (q) del cromosoma en cada célula, microdeleciones, deleciones, translocaciones, alteración en anillo del cromosoma, alteraciones en el número de copias del cromosoma e inversiones, como se expuso en este caso, cada una de las cuales puede generar múltiples alteraciones y enfermedades (Figura 3) (16,17).



**Figura 3.** Ideograma que muestra inversión pericéntrica cromosoma 9 inv [9] (p12,q12).  
Fuente: elaboración propia.



La inversión pericéntrica del cromosoma 9 es una de las variantes más comunes en el cariotipo humano, se estima que su frecuencia es de 1 al 4% dependiendo de la población estudiada, esta inversión involucra las regiones heterocromáticas del cromosoma 9, una de las formas más comunes es (p12q12) descrita por primera vez desde 1972, y su significado clínico ha sido ampliamente discutido, se ha referido a este tipo de inversión como un polimorfismo cromosómico sin significado clínico. Sin embargo, existen muchos estudios donde los autores han asociado esta inversión con diagnósticos clínicos como esquizofrenia, infertilidad y abortos (6).

Una de las anomalías cromosómicas más frecuentes después de la trisomía, 21,18,13 es la trisomía 9p que está asociada a la aparición de retraso psicomotor, existencia de cardiopatía o la aparición de crisis epilépticas; una explicación posible de porqué es tan común este tipo de anomalía, o cualquiera en el cromosoma 9, es debido a que este cromosoma tiene relativamente pocos genes y la elevada frecuencia de estas anomalías puede reflejar un desequilibrio genómico relativamente bajo, y por ende, una mayor tasa de supervivencia (18,19,20).

Frente a la relación de esta alteración cromosómica (inv [9] p12,q12) con el desarrollo de enfermedades metabólicas, una de las relaciones que se ha demostrado es el desarrollo de diabetes mellitus transitoria neonatal, la cual es una entidad infrecuente, estimándose su incidencia de 1 por cada 400 000 a 600 000 recién nacidos vivos. Es defi-

nida como una hiperglucemia antes del primer mes de vida, con una duración de más de 2 semanas, que necesita tratamiento con insulina por al menos 15 días; en esta entidad se han descrito mutaciones en el gen codificador de la GKC (Glucocinasa), el cual generalmente está asociado con alteraciones en el cromosoma 6, aunque existen reportes de caso asociados a inversiones en el cromosoma 9 (21).

En un estudio realizado en Corea del Sur, donde evaluaron 431 cariotipos durante 4 años, encontraron en 60 pacientes (13,9%) que el tipo más común de Anormalidad fue inv (9) (p11q13). De estos, 8 pacientes tenían varias anomalías congénitas: polidactilia, pie del club, microtia, sordera, cara asimétrica, diafragma duodenal, malrotación del intestino delgado, Estenosis, cardiomiopatía, arritmia y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) (22). Existen varios estudios que demuestran que los pacientes que tienen antecedentes perinatales de RCIU adquieren en su vida adulta enfermedades metabólicas secundarias a una programación perinatal, asociada a un desarrollo alterado de los órganos. Entre estas enfermedades se encuentran: diabetes tipo II, dislipidemia, hipertensión, obesidad central, enfermedad cardíaca isquémica y accidentes cerebrovasculares; se cree que la conexión entre un medio ambiente perinatal adverso y las consecuencias observadas en la vida adulta podría ser una permanente reducción en la sensibilidad a la insulina. Esto surge a través de una serie de interacciones ambientales y las vías de desarrollo que las preceden (23,24).

## Conclusión

Luego de evidenciar mediante la búsqueda varios estudios sobre la relación que existe entre una alteración del cromosoma 9 y el desarrollo de enfermedades metabólicas expuestas previamente, es importante tener en cuenta en la evaluación genética de un paciente con esta cromosomopatía el probable desarrollo de las mismas, ya sea a edad temprana o como complicación tardía, sin dejar de lado los factores de riesgo ambientales que adicionalmente aumentan aún más

el riesgo de presentar estas complicaciones en comparación con pacientes que no padecen esta alteración. Por lo anterior, es necesaria la evaluación metabólica pertinente para estos pacientes acompañada de un seguimiento oportuno.

Finalmente, es importante destacar que el permiso para el uso de la información utilizada en este reporte de caso, ha sido dado por la Unidad de Genética Médica de la Policlínica Metropolitana donde los pacientes han sido evaluados. De la misma forma se contó con los respectivos consentimientos informados.

## Referencias

1. Chang HP., Chion JY., Chen JY., Su PH. Prenatal cytogenetic diagnosis in Taiwan: a nationwide population-based study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [Internet]. 2016 [Citado 01 Feb 2017];0(0):1–8. Disponible en: <http://doi.org/10.1080/14767058.2016.1255191> .
2. Petersson K., Lindkvist M., Persson M., et al. Prenatal diagnosis in Sweden 2011 to 2013—a register-based study. *BMC Pregnancy and Childbirth* [Internet]. 2016 [Citado 01 Feb 2017];16(1):1-13. Disponible en: <http://doi.org/10.1186/s12884-016-1165-8>.
3. Quintana D., Hernández G., Pérez I, et al. Evaluación del programa de detección prenatal de anomalías cromosómicas mediante estudios citogenéticos. *Rev Cien Méd La Habana* [Internet]. 2013 Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revciemmedhab/cmh-2013/cmh133c.pdf>
4. Parra M., Cruz M, et al. Amniocentesis: guía práctica. Elsevier. 2014;25(1): 20-27. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-agnostico-prenatal-327-articulo-amniocentesis-guia-practica-S217341271300070X>
5. Carbonell PL. Inversión pericéntrica del cromosoma 2. Presentación de un caso. Presentación de caso. 2012. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.14.\(2\)\\_09/vol.14.2.09.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.14.(2)_09/vol.14.2.09.pdf)
6. Šípek A., Panczak A., Mihalová R., et al. Pericentric inversion of human chromosome 9 epidemiology study in Czech males and females. *Folia Biol (Czech Republic)*. 2015;61(4):140–146.
7. Demirhan O., Pazarbasi A., Suleymanova D., et al. Inversion of Chromosome 9 and Genetic Counseling. 2008(Febrero);90:5–10.
8. Martos G., Muñoz M. Martín M., et al. Transitory neonatal diabetes mellitus and

- pericentric chromosome 9 inversion. *An Pediatr (Barc)*. 2006 Sep;65(3):256-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16956505>
9. Illsley NP: Placental glucose transport in diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 32(1): 116-26.
10. René Z., Santiago H., Mitelman M., Bahamondes, Larraín H. Hiperinsulinismo fisiopatología y manifestaciones clínicas en obstetricia y ginecología. *Revista chilena obstetricia y ginecología* 2003; 68(1): 58-64.
11. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. # 230400; 2017. Disponible en: [www.omim.org/entry/230400](http://www.omim.org/entry/230400)
12. Bosch A., Waterham H., Bakker H. From gene to disease; galactosemia and galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2004 Jan 10;148(2):80-1.
13. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inherit Metab Dis* (2006) 29:516–25
14. Reyes R., Carrocera L. Programación metabólica fetal. *Perinatol y Reprod Humana* [Internet]. 2015;29(3):99–105. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rprh.2015.12.003>
15. Conditions G. Genetics home reference. Genet Home Ref [Internet]. 2017;(your guide to understanding genetic conditions):1-. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/chromosome/9.pdf%0A>
16. Liebert., Mary A. Chromosome 9. *Genetic Test* [Internet]. 2001 (citado 5 Mar 2017).5(2): 157-174. Disponible en: <http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/109065701753145664?src=recsys>
17. San Román M., Herranz J., Tejerina R., et al. Trisomía 9p. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61(4): 336-39.
18. Venter J., Adams M., Myers E., et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291(5507): 1304-51.
19. Vaglio A., Búrix B., Quadrelli A., Quadrelli R. Síndrome de trisomía 9p : características Seguimiento de doce años. 2007;78(2):1–7.
20. Martos G., Muñoz M., Martín M., et al. Diabetes mellitus neonatal transitoria e inversión pericéntrica del cromosoma 9. Transitory neonatal diabetes Mellit pericentric Chromosome 9 inversion [Internet]. 2006;65(3):256. Disponible en: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pid=13092170>
21. Jeong S., Kim B., Yu J. De novo pericentric inversion of chromosome 9 in congenital anomaly. *Yonsei Med J*. 2010;51(5):775–80.
22. Pasqualini T., Gryngarten M., Pipman V., et al. Restricción del crecimiento intrauterino : perspectiva endocrinológica. *Arch Argentinos Pediatr*. 2007;1045(1):71–3.
23. Suhag A., Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. *Obs Gynecol Rep*. 2013;(Nov 2016):102–11.
24. Barker D. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(2):270–83.