

MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL ASOCIADAS A EMBRIOPATÍA DIABÉTICA EN MADRES LATINOAMERICANAS SIN CONTROL GLICÉMICO: UNA REVISIÓN

CENTRAL NERVOUS SYSTEM MALFORMATIONS ASSOCIATED WITH DIABETIC EMBRYOPATHY IN LATIN AMERICAN MOTHERS WITHOUT GLYCEMIC CONTROL: A REVIEW

Gilson Jabel Zelada-Bran ¹, Ana Sofía Celada-Barrios ¹,
Jarmila Liska de León ², Adrián Esteban Salatino-Díaz ¹

Filiación:

¹ Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Ciudad de Guatemala, Guatemala

² Hospital de Gineco-Obstetricia, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Ciudad de Guatemala, Guatemala

Cómo citar el artículo: Zelada-Bran GJ, Celada-Barrios AS, Liska de León J, Salatino-Díaz AE. Malformaciones del sistema nervioso central asociadas a embriopatía diabética en madres latinoamericanas sin control glicémico: Una revisión. *Revista Internacional de Salud Materno Fetal*. 2024; 9(1): r1-r17. DOI: 10.47784/rismf.2024.9.1.334

Financiamiento: Autofinanciado

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés

Correspondencia:

Gilson Jabel Zelada Bran
Correo electrónico:
gilsonjabel23@gmail.com

Recibido: 24-01-2024

Revisión: 15-03-2024

Aprobado: 26-03-2024

Anticipada: 31-03-2024

Publicado: 31-03-2024



RESUMEN

Objetivo: Describir las malformaciones del sistema nervioso asociadas a embriopatía diabética en madres sin adecuado control glicémico en Latinoamérica. **Material y métodos:** Se realizó una revisión minuciosa de publicaciones en reconocidas bases de datos en línea en español y en inglés. Los buscadores utilizados incluyeron MEDLINE, PubMed, Scielo, BVS, HINARI, EBSCO, Google Scholar. Se encontraron artículos de tipo descriptivo, observacional, retrospectivo, guías de práctica clínica, revisión sistemática, casos y controles, y metaanálisis. **Resultados:** Mediante la revisión sistematizada de artículos, se obtuvo que las malformaciones del sistema nervioso central secundarias a la embriopatía diabética guardan una relación estrecha con diversos factores de riesgo de la mujer latinoamericana. **Conclusiones:** Se encontró asociación entre las características epidemiológicas multifactoriales de la mujer latinoamericana y el desarrollo de malformaciones del sistema nervioso central secundarias a embriopatía diabética, resultantes de múltiples procesos fisiopatológicos desencadenados por la hiperglicemia materna.

Palabras clave: Diabetes mellitus gestacional, Malformaciones del sistema nervioso, Atención prenatal (Fuente: DeCS, BIREME)

ABSTRACT

Objective: Describe the malformations of the nervous system associated with diabetic embryopathy in mothers without adequate glycemic control in Latin America. **Material and methods:** A thorough review of publications in recognized online databases in Spanish and English was conducted. The search engines used included MEDLINE, PubMed, Scielo, BVS, HINARI, EBSCO, Google Scholar. We found descriptive, observational, retrospective, clinical practice guidelines, systematic review, case-control, and meta-analysis. **Results:** Through a systematic review of articles, it was found that malformations of the central nervous system secondary to diabetic embryopathy are closely related to various risk factors in Latin American women. **Conclusions:** An association was found between the multifactorial epidemiological characteristics of Latin American women and the development of central nervous system malformations secondary to diabetic embryopathy, resulting from multiple pathophysiological processes triggered by maternal hypoglycemia.

Key words: Syphilis, Congenital syphilis, Social determinants of health, Logistic models (Source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), se estima que 1 de cada 10 embarazadas son diagnosticadas con diabetes. El 90% de ellas presentan diabetes gestacional y el 10% de embarazadas que presentaban diabetes pregestacional no sabían su diagnóstico; siendo América Latina la región más susceptible. Para ser más específicos, México reporta 10% a 15% de embarazadas con diabetes, en Sudamérica, países como Argentina, Brasil y Perú reportan un 7%, 9% y 16% respectivamente, de embarazadas diabéticas. (1-4)

La Diabetes Mellitus es un conjunto de desórdenes metabólicos que se caracteriza por hiperglucemia de aspecto crónico que resulta de la alteración en la secreción adecuada de insulina o en la captación de esta en los distintos tejidos a nivel del cuerpo. Esta patología se puede clasificar en tipo 1 y 2 según su epidemiología, presentación clínica y aberraciones metabólicas subyacentes. (5-7)

La presencia de diabetes mellitus diagnosticada previo al embarazo y su persistencia durante él, aumenta el riesgo de morbilidad materno-fetal. El feto se ve afectado por la hiperglicemia materna provocando secuelas en su desarrollo intrauterino. En el período embriológico puede causar malformaciones congénitas, Esta última engloba un espectro de malformaciones ligadas directamente a un estado de hiperglicemia materna denominada embriopatía diabética. (6-8)

La embriopatía diabética se caracteriza por un ambiente teratogénico provocado por hiperglucemia materna. Esto genera un aumento en la formación de radicales libres que provienen de varias vías metabólicas, lo que aumenta la concentración de la glicosilación y sus productos finales, lo que provoca desregulación genética y apoptosis. La consecuencia es un conjunto de anomalías congénitas de tipo cardíaco, músculo-esqueléticas, renales y del sistema nervioso central, siendo esta última, el objeto de estudio del presente trabajo. De ellas, las que prevalecen son: defectos del tubo neural, el síndrome de regresión caudal, anencefalia, encefalocele y holoprosencefalia. (7, 9-13)

En Latinoamérica, la embriopatía diabética, es un tema con alta importancia social ya que es una de varias complicaciones relacionada a diabetes mellitus, debido a que afecta a la embriogénesis del ser humano y que condiciona la calidad de vida del recién nacido.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión minuciosa de publicaciones en reconocidas bases de datos en línea en español y en inglés para obtener fuentes de información confiables. Se utilizaron estudios de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, guías de práctica clínica, revisión sistemática, casos y controles, y metaanálisis. Los buscadores utilizados incluyeron MEDLINE, PubMed, Scielo, BVS, HINARI, EBSCO, Google Scholar.

Luego de la recopilación de distintas fuentes de información a través de los motores de búsqueda ya mencionados, estas se filtraron y agruparon según su tipo de fuente para favorecer su análisis, y asegurar que sean fuentes con mayor relevancia y validez para el desarrollo del presente estudio.

RESULTADOS

Prevalencia e incidencia de diabetes en la mujer embarazada en Latinoamérica

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es una alteración que ocurre en el embarazo causada por una intolerancia a los carbohidratos. Se dice que aproximadamente ocurre en 3-10% de los embarazos. Esta enfermedad metabólica es la que se presenta con más frecuencia durante la gestación ocupando el tercer lugar como enfermedad crónica que puede afectar a un embarazo. (14, 15)

Según la OMS, la prevalencia de diabetes gestacional varía de 1 a 14% a nivel mundial, por lo cual se ha determinado como un problema de salud pública, debido a que es una causa importante de morbilidad materna y perinatal. En Latinoamérica y El Caribe la diabetes gestacional es una alteración que presenta altos índices de prevalencia, esto depende de las diferentes características de la población y criterios diagnósticos utilizados por los diferentes especialistas. (16)

En las diferentes regiones de Latinoamérica y El Caribe se han reportado distintos datos sobre prevalencia. Caben mencionar ejemplos de distintos países de esta región, México para 2022 mostro 22.7% de prevalencia. En la región centroamericana, estudios realizados por la OPS y la OMS, mostraron para 2010, prevalencia de 11.4%. La Federación Internacional de Diabetes (IDF) para el año 2019 señala que en Sudamérica y Centroamérica se presentó una prevalencia de diabetes gestacional de 16.14%. (17-20)

En México, según la Secretaría De Salud por medio del Sistema Único De Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) menciona que para 2016 la incidencia de casos nuevos de diabetes mellitus prenatal es de 26.73 casos por cada 100,000 habitantes. El SUIVE hace referencia que las mujeres con DMG enfrentan complicaciones como hipertensión, recién nacidos con macrosomía, partos desafiantes y malformaciones. (21)

La variabilidad de la incidencia de diabetes gestacional en distintas regiones de Latinoamérica podría atribuirse a las divergencias en los criterios diagnósticos y las características de las poblaciones analizadas de cada país. No obstante, cabe resaltar que, en algunas subregiones, la falta de vigilancia epidemiológica de parte de las instituciones públicas de cada país sobre la diabetes gestacional dificulta la obtención de información precisa y actualizada sobre su incidencia.

Factores de riesgo para Diabetes en la mujer embarazada en Latinoamérica

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), los factores de riesgo para presentar diabetes gestacional son los siguientes:

- Edad mayor a 30 años
- Antecedentes de diabetes en familiares de primer grado
- índice de masa corporal (IMC) mayor a 30kg/m².
- Glucemia en ayunas mayor a 85mg/dl,
- Antecedente de DMG en el embarazo anterior
- Antecedentes de macrosomía en embarazo previo peso al nacer mayor 4,000gr

- Signos previos al embarazo de insulino - resistencia (acantosis nigraans)
- Antecedente de alto o bajo peso al nacer (mayor a 4,000gr o menor a 2,500gr),
- Etnicidad (latino, nativo-americano y afroamericano)
- Trastorno hipertensivo con terapia farmacológica que no es efectivo
- Hipercolesterolemia
- Hipertrigliceridemia
- Síndrome de ovario poliquístico
- Inactividad física. (22, 23)

En varios estudios realizados en diferentes países de Latinoamérica, se ha observado que el factor de riesgo más prevalente, significativo y común en mujeres embarazadas con diabetes gestacional es IMC superior a 25 kg/m². Se ha encontrado que las gestantes con sobrepeso y obesidad tienen una mayor probabilidad de desarrollar diabetes gestacional en comparación con aquellas que tienen un IMC normal o padecen de desnutrición. Así mismo, se observó que las gestantes con obesidad tenían tres veces más de probabilidad de tener diabetes gestacional. (24–30).

Uno de los factores de riesgo más relevantes identificados en los estudios fue el historial clínico y familiar. Los resultados demostraron que los antecedentes familiares de diabetes mellitus, así como los antecedentes personales de diabetes mellitus y diabetes gestacional en embarazos anteriores desempeñan un papel significativo en el desarrollo de diabetes gestacional. (28, 30-32)

En el contexto de los estudios realizados en diferentes países de Latinoamérica sobre diabetes gestacional y sus factores de riesgo, se observó que la edad incide en el desarrollo de esta condición. Dentro de este grupo se ha identificado que el rango de edades más prevalente para desarrollar esta condición es entre los 30 y 35 años. Estos hallazgos coinciden con los factores de riesgo mencionados por diferentes asociaciones médicas, como en la ADA y ALAD. (24, 26, 27, 33)

Fisiopatología de la embriopatía diabética

Ambiente materno teratogénico

La embriopatía diabética se caracteriza por un estado de hiperglicemia materna que desencadena

la formación de un ambiente teratogénico para el desarrollo embrionario y provoca mutaciones que impiden la expresión adecuada de distintos genes importantes para la embriogénesis normal, lo que puede retrasar la duplicación del ADN, por ende, la replicación celular, lo que interrumpiría los distintos procesos para llevar a cabo la organogénesis. (8, 10, 34, 35)

Este ambiente teratogénico se caracteriza por la disminución o excesiva metilación de ADN, específicamente de distintos genes relacionados a la diferenciación del neuroepitelio, en especial a los genes ANKRD11, B3GNT1, BRF1, Srebf2, TRIO y PAX3. (8, 10, 36-41)

Otras de las características del ambiente teratogénico, es el estado de hiperglicosilación a proteínas, muchos de los efectos perjudiciales de la hiperglicemia y la alta biodisponibilidad de glucosa están mediados por el incremento del flujo a través de la vía de la hexosamina. Otro efecto de la hiperglicosilación, es el daño del ADN a nivel de histona, en respuesta a dicha lesión, varios factores de reparación se recolocan en el sitio dañado, esta recolocación dinámica esta inducida posterior a las modificaciones en la traslación en las histonas y en sus puntos de unión o cerca de los sitios donde se dañó el ADN. (42)

La acetilación de ciertas proteínas a causa de la hiperglicemia materna interrumpe la embriogénesis normal, en especial aquellas proteínas que están relacionados con a la neurulación. Específicamente, el sustrato de quinasa C rica en alanina miristoilada (MARCKS), que su acetilación se regula a través de la proteína interactiva Tat 60, esta última se activa por el estrés oxidativo generado por la hiperglicemia, lo que induce el daño al ADN. Además, la MARCKS, su misma acetilación es necesaria para su fosforilación, lo que inhibe los factores protectores de esta proteína sobre la mitocondria y el retículo endoplásmico, lo que induce el estrés en esos organelos y promueve la inadecuada síntesis de proteínas, en especial, necesarias para la neurulación. Se ha demostrado que, la inhibición de esta proteína está asociada a defectos como encefalocele y la holoprosencefalia. (13, 43)

Estrés oxidativo y pérdida de las defensas antioxidantes del embrión

El ambiente de hiperglicemia al que se exponen los tejidos embrionarios antes de que se forme el sistema circulatorio, hace que aumente el metabolismo oxidativo de la glucosa con incremento del consumo de oxígeno. Este estado de hipoxia puede estimular la producción de radical super oxido mitocondrial, estableciendo un estado de estrés oxidativo, que es embriotóxico. La disfunción de la mitocondria es el mayor de los productores de radicales libres como el superóxido y el peróxido de hidrógeno, provenientes de la cadena transportadora de electrones, específicamente, producidos en el complejo I y III de ésta. (36, 37)

Pérdida de la regulación de la autofagia y estado pro – apoptótico

Se ha demostrado que la diabetes materna reprime el autofagosoma. Éste tiene como función engullir las proteínas y organelos celulares disfuncionales. Tiene un papel importante en la formación de las células del neuroepitelio durante la neurulación. El deterioro de la autofagia inducido por la hiperglicemia materna causa la apoptosis de las células del neuroepitelio. (45)

La respuesta del retículo endoplásmico al estrés inducido por la hiperglicemia es el anormal plegado de ciertas proteínas. Así mismo, se activan las cascadas de señalización que involucran a proteínas pro - apoptóticas, y que favorecen al desarrollo de las malformaciones del tubo neural; “proteína homóloga de C/EBP” (CHOP), “inositol que requiere enzima 1 alfa” (IRE1 α), “proteína quinasa R- similar a la quinasa del retículo endoplásmico” (PERK) y factor de iniciación 2 α eucariota” (eIF2 α), y en conjunto se le conoce como “respuesta a proteínas no plegadas” (UPR). (46)

Estado proinflamatorio

La diabetes durante el embarazo también se caracteriza por la alteración del metabolismo de lípidos, y que impacta en la modulación de la respuesta inmune, lo que lleva a un estado inflamatorio crónico. (35)

En el estado de hiperglicemia se ha demostrado la disminución del fosfoinositol 2 y 3 (PIP2 y 3), y de diacilglicerol, esto por la disminución en la formación de inositol, que es precursor de estos 3. El PIP2 constituye uno de los precursores de fosfolípidos esenciales para los tejidos embrionarios, también estimula la actividad de la fosfolipasa A2. Al disminuir el PIP2, disminuye la actividad de la fosfolipasa A2, disminuye la formación de ácido araquidónico, lo que disminuye la producción y metabolismo de las prostaglandinas, sobre todo, la prostaglandina E2, fundamental durante la embriogénesis. (37, 38)

A nivel placentario, en los trofoblastos gigantes, se ha demostrado que el receptor SR-B1 participa en el intercambio materno - embrionario de colesterol y captación de vitamina E durante el cierre del tubo neural; la deficiencia de este receptor debido al ambiente oxidativo al que se expone su formación se ha relacionado con la presencia de malformaciones del sistema nervioso central. (36)

La proteína similar al ciclo de división celular 5 (CDC5L), es un marcador de embriopatía de baja especificidad tisular, pero que se expresa mayormente en la corteza cerebral, cerebelo, tálamo e hipocampo. Este se asocia a interacción directa con células propias del sistema inmune como los neutrófilos tipo 1, el factor C2 del complemento, defensina 1. Se ha demostrado que la CDC5L se ha relacionado con la diferenciación neuronal durante la embriogénesis, ya que se le ha visto asociada a la división celular, reparación del ADN y guiando al ensamble del ARN mensajero y su maduración. (11)

Malformaciones del sistema nervioso central asociadas a embriopatía diabética en Latinoamérica

Síndrome de regresión caudal

Este síndrome se puede catalogar como "patognomónico" de embriopatía diabética, se ha descrito como la malformación o grupo de malformaciones que más se ha asociado con diabetes materna, el riesgo de que el feto desarrolle esta condición es de 200 a 250 veces mayor que si estuviese asociado a otra causa distinta a la diabetes, sobre todo en aquellas que no llevan un control glicémico adecuado. Se le conoce así al

cuadro clínico en que se encuentran alteraciones sensitivas y motoras, causado por el mal desarrollo de la porción caudal del cuerpo, este involucra un espectro de malformaciones espinales, lumbosacras, pélvicas, genitourinarias, gastrointestinales y de miembros inferiores. A nivel vertebral, el 60% de los casos presenta escoliosis y el 40% se asocia a malformaciones de medula espinal. (40, 41, 47, 48)

Presenta una incidencia entre 0.01 a 0.05 por cada 1,000 nacidos vivos, pero se cree que este dato se debe a un subregistro o sub diagnóstico. En países de Centroamérica, como Costa Rica se ha reportado una incidencia de 0.07 por cada 1000 nacidos vivos, cifras superiores a las mundiales. 85, 86 Este síndrome prevalece más en el sexo masculino, con una relación 2:1. (40)

Las malformaciones del sistema nervioso o de la medula espinal más asociadas están la hipoplasia vertebral, fusión vertebral, hemi vertebra o vertebra en forma de mariposa, mal alineación de la medula espinal, terminación abrupta de la medula espinal a distintos niveles, medula atada o enrollada y meningocele anterior. (48)

El diagnóstico y detección de este síndrome inicia en el primer trimestre, mediante el ultrasonido entre las 11 y 13 semanas de gestación, se sospecha de esta patología porque la longitud coronilla - rabadilla es corta, la translucencia nuchal es más amplia, y se detecta una protuberancia en la parte baja de la columna vertebral. Pero el diagnóstico definitivo se realiza en el segundo trimestre, durante el ultrasonido estructural, se detecta que la columna vertebral termina de manera abrupta, en las extremidades inferiores se puede observar deformidad en los ángulos de flexión y angulación de los pies, lo que se conoce como "posición de Buda", ya que ambas piernas están en abducción, las rodillas flexionadas y las piernas cruzadas. (41, 49)

El pronóstico de este síndrome depende de la severidad de las anomalías vertebrales y otras malformaciones asociadas. Se asocian a peor pronóstico las anomalías genitourinarias, así como los signos de déficit neurológico como la atrofia muscular o la incapacidad de movilización de las extremidades inferiores empeoran aún más la condición. (49)

Mielomeningocele

Se caracteriza por un defecto en la médula y los arcos vertebrales, las meninges, médula y líquido cefalorraquídeo, se hernian y protruyen a través de la columna vertebral, el 90% de los casos se asocia a hidrocefalia. Se clasifica como espina bífida abierta o quística, presentándose en cualquier nivel del neuroeje. Puede representar compromiso motor, urológico, ortopédico y cognitivo. Es el más común de los defectos abiertos del tubo neural. Siendo más frecuentes en mujeres que en hombres. (50–53)

En países en vías de desarrollo la prevalencia es alta, el Centro de Registro de Malformaciones congénitas de Costa Rica, para 2019, reportó una prevalencia 5.44 casos por cada 10,000 nacidos vivos, en el periodo de tiempo de los últimos 10 años. En Honduras, este defecto representa el 44% de los niños con malformaciones congénitas. Esta malformación no es específica tiene una relación específica con la diabetes materna, pero si aumenta su incidencia, de 2 por cada 1000 nacidos vivos, en mujeres que son diabéticas y presentan algún grado de obesidad. (50, 52, 53)

Su diagnóstico es prenatal, las pruebas de elección son: ecografía, alfa fetoproteína y la resonancia magnética. Durante la ecografía del segundo trimestre, teniendo una efectividad diagnóstica del 92 al 95%. Al momento de la evaluación estructural de la columna vertebral, se logra observar una formación quística, relativamente voluminosa, que se localiza sobre el eje medular a cualquier nivel de la columna vertebral, aunque su localización más frecuente es en la región lumbo – sacra en un 45% de los casos. (52)

La sintomatología y el grado de déficit neurológico dependerá de la localización del defecto, mientras más alto el nivel en la médula espinal se presente, mayor será el déficit sensitivo y motor del paciente. Las principales características clínicas neurológicas que se presentan son: debilidad muscular, paresias, parestesias o hipoestresias, cambios tróficos, trastornos de la marcha y del control de los esfínteres. Dependiendo del tamaño del defecto, su localización y el compromiso de estructuras neurales, podría presentarse parálisis parcial o total en miembros inferiores, pérdida de la sensibilidad superficial y profunda. (53, 54)

Una vez confirmado el diagnóstico prenatal, hay tres opciones, la primera es el tratamiento y cirugía prenatal, la segunda el tratamiento posterior al nacimiento, y la tercera es la interrupción del embarazo. El abordaje de manera oportuna es vital, ya que previene infecciones del sistema nervioso central, reduce la incidencia de discapacidades motrices e intelectuales, mejora el pronóstico y calidad de vida del paciente. (52, 53)

Anencefalia

Es la malformación más grave del sistema nervioso central, comienza al inicio del desarrollo embrionario, se caracteriza por la ausencia de cuero cabelludo, sin partes de la bóveda craneana, sin meninges, sin parte de los hemisferios cerebrales y sin cerebelo, aunque si se forma la parte posterior del cerebro y tronco nervioso, todo esto la hace incompatible con la vida. (55)

Esta malformación es una de las más frecuentes de los defectos del cierre del tubo neural, con una incidencia de 1 niño por cada 1,000 nacidos vivos, y su frecuencia varía de 0.5 a dos por cada 1000 nacimientos, sobre todo en poblaciones de bajo nivel socioeconómico como los países latinoamericanos. (55)

Es resultante de un defecto de la fusión de varios sitios del cierre del tubo neural entre el día 23 y 26 de gestación. Esta se puede categorizar en dos; meroacrania, la que se caracteriza por defecto pequeño en la cámara craneal cubierta por la región cerebro -vasculosa, es decir el foramen magnum no está involucrado; y holoacrania, en la que el cerebro está completamente ausente, es decir, el defecto va más allá del foramen magnum. (55)

El diagnóstico se realiza mediante ecografía, comienza durante el primer trimestre, entre las 11 a 13 semanas de gestación, aunque cerca del 100% de los casos se diagnostica durante el segundo trimestre. La sociedad internacional de ultrasonido en obstetricia y ginecología (ISUOG), recomienda que en el primer trimestre la evaluación y detección de la cabeza fetal con tercer ventrículo, plexo coroideo, tálamo, fosa posterior y medición de la translucencia nucal, y podría dar un diagnóstico precoz de anencefalia. El método de elección para el diagnóstico definitivo es el ultrasonido estructural

realizado entre la semana 18 a 23 de gestación. (51, 56)

Esta malformación es incompatible con la vida, aunque en algunas ocasiones las estructuras que se encuentran en el tallo cerebral están conservadas, permitiendo que ciertas funciones vitales se logren desarrollar como la respiración espontánea, algunos reflejos primitivos como la succión, pero estas se mantienen por tiempo limitado, y el recién nacido fallece en las próximas horas o días, aunque lo más común es que fallece durante el trabajo de parto. (55)

Holoprosencefalia

Esta malformación se caracteriza por la ausencia de la división del prosencéfalo entre la tercera y quinta semana del embarazo, lo que provoca la ausencia total o parcial de la separación de los hemisferios cerebrales, acompañado de malformaciones faciales y no faciales. Los defectos faciales mayormente asociados son: agenesia premaxilar, ciclopía y cebocefalia; y malformaciones no faciales; transposición de grandes vasos, polidactilia postaxial, defectos genitales, vertebrales y extremidades acortadas. (57, 58)

Es la malformación del prosencéfalo más común, se presenta en 1 por cada 10,000 nacidos vivos, aunque otros autores mencionan una incidencia de 1 por cada 8,000 nacidos vivos o hasta 1 en cada 16,000 nacidos vivos, lo que depende del contexto sociocultural de cada población. (59, 87)

Para el diagnóstico de la holoprosencefalia, sobre todo, de sus presentaciones más severas, que son la semilobar y alobar, se realiza durante el primer trimestre del embarazo. Los hallazgos que se pueden observar la parcial o completa ausencia de la fisura interhemisférica, apariencia distorsionada de los plexos coroideos en un plano axial transventricular, el tálamo fusionado, y en ocasiones también se observan malformaciones faciales sobre la línea media. (59)

El manejo de estos casos siempre debe ser multidisciplinario, un equipo conformado por distintos especialistas como gastroenterólogos, neurólogos, neurocirujanos, cirujanos plásticos, entre otros. El recién nacido con esta malformación, debe recibir seguimiento enfocado en su

neurodesarrollo. Dentro de las complicaciones más frecuentes son: incapacidad al masticar y deglutir, broncoaspiración, disfunción endocrina, hidrocefalia, síndrome convulsivo, disfunción hipotalámica y cerebral, estas últimas, se manifiestan como dificultad e inestabilidad de regulación de la temperatura corporal, frecuencia cardíaca y respiratoria. (59, 60)

El pronóstico de estos pacientes es más favorecedor de lo que se cree, ya que su mayoría sobrevive más allá de los 12 meses de vida, incluso llegando a sobrevivir hasta la edad adulta. Esta larga supervivencia se le atribuye a los recientes avances y métodos diagnóstico, incluyendo los métodos de imagen para la detección temprana de malformaciones severas o moderadas. (60)

Encefalocele

Es una malformación del tubo neural producto de la herniación, a través de un defecto en el cráneo, del contenido craneal, específicamente de las meninges, masa encefálica y parte de los ventrículos, y algunas partes de la masa encefálica atraviesan de un defecto sobre la línea media de la bóveda o base del cráneo. Se define como una anomalía mesodérmica que resulta en la fallida separación de la superficie del ectodermo del neuroectodermo. Esto resulta porque la parte craneal del tubo neural no se cierra durante la embriogénesis, entre las 8 a 12 semanas de gestación. (61- 63)

Esta es la malformación menos frecuente de los defectos del tubo neural, se presenta 0.8 a 5 en cada 10,000 nacidos vivos. 1 de cada 3 fallece, y el 76% de las muertes ocurren durante el primer día de vida. (62)

El diagnóstico se realiza por medio de ecografía durante el segundo trimestre del embarazo. Los defectos craneofaciales pueden ser observados como una estructura quística con o sin ecogenicidad, lo que depende del contenido de la herniación. La resonancia magnética, es el método de imagen preferido para la categorización del contenido de la herniación y definición de la localización específica de la hendidura ósea. (64)

Las características clínicas de esta malformación varían según su ubicación y gravedad; los

encefalocelos sincitiales o frontoetmoidales pueden presentarse ocultos o con deformidades craneofaciales; el encefalocele basal puede ser o no perceptible a la evaluación externa, pero puede presentar puente nasal ensanchado u otras anomalías faciales media o con una masa nasal, epifaringea, dificultad para respirar, infecciones recurrentes de aparato respiratorio superior, meningitis recurrentes o fugas de líquido ceforraquídeo; el encefalocele occipital, este es evidente al momento del nacimiento y se logra diagnosticar en el control prenatal mediante ecografía, se caracteriza por estar cubierto de piel, si este es de gran tamaño se asocia a déficit de nervios craneales, succión y alimentación deficiente, espasticidad, ceguera, convulsiones y retraso en el desarrollo. (51)

El tratamiento de esta malformación es quirúrgico, este consiste en la incisión del saco, amputación del exceso de tejido hasta el nivel del cráneo circundante, se cierra la duramadre y piel. En general, la localización y contenido de la encefalocele son los mejores predictores del pronóstico. Los pacientes que presentan encefalocele occipital son quienes tiene peor pronóstico, así también, en las distintas presentaciones de esta malformación, si la lesión es de gran tamaño, el pronóstico es malo a largo plazo. (62)

Medidas preventivas preconcepcionales y prenatales existentes para disminuir la morbilidad materno fetal y el desarrollo malformaciones del sistema nervioso central

Diagnóstico y atención preconcepcional de diabetes mellitus

Para el diagnóstico de cualquiera de las situaciones antes mencionadas, la OMS refiere que la paciente debe presentar cuadro clínico típico de diabetes mellitus asociado a hallazgos de laboratorio que confirmen la morbilidad. La clínica típica de diabetes mellitus se caracteriza por; polidipsia, poliuria, polifagia y reducción o aumento de peso. (66)

Los datos de laboratorio, que la OMS recomienda tener para establecer y confirmar el diagnóstico son; glicemia al azar mayor o igual a 200mg/dl sin relación con el tiempo a la última ingesta, glicemia

en ayunas en plasma venoso mayor o igual a 126mg/dl y se confirma con una segunda prueba durante la misma semana, o glicemia mayor o igual a 200mg/dl dos horas después de una carga oral de 75 gramos de glucosa, a la que se le conoce como prueba de tolerancia oral a la glucosa. (37, 67, 68)

Luego de establecer el diagnóstico, es importante la planificación del embarazo, tomar medidas previas a la gestación con el objetivo de disminuir el riesgo de la morbilidad materna y fetal. La mujer con Diabetes debe comprender la importancia de su morbilidad y los riesgos que corre al quedar embarazada, la repercusión que tendría para la evolución de su enfermedad, y los resultados en el desarrollo del feto, en este caso el aumento del riesgo de desarrollo de malformaciones congénitas entre un 6 al 10%. (51)

Durante este control previo al embarazo se desea lograr adecuado control del metabolismo de carbohidratos y lípidos, logra que el estado nutricional se optimice mediante el cambio de hábitos alimenticios dirigiendo un plan alimentario según los hábitos y posibilidad económica de la paciente con el objetivo de mantener un peso saludable, evaluado por el IMC. Otro aspecto importante es la actividad física, se ha demostrado que favorece al control metabólico de la paciente. (65)

Uno de los marcadores mayormente relacionados con el desarrollo de embriopatía diabética es la hemoglobina glicosilada, la que se busca que esté debajo de 7%. Se desaconseja de manera insistente el embarazo cuando está por arriba de 10%. Se ha establecido que por cada 1% que aumenta la hemoglobina glicosilada, el riesgo de malformaciones aumenta un 5 al 6%. (65)

Diagnóstico y atención prenatal de la embarazada con diabetes mellitus

Para su diagnóstico, la OMS y la ADA recomiendan que el primer tamizaje se debe de realizar en la primera visita del control del embarazo, se realiza una glicemia al azar para hacer una evaluación inicial, si la visita es antes de las 24 semanas, se realiza el tamizaje y diagnóstico como se menciona en el apartado anterior. (69)

Si la primera visita se realiza luego de la semana 24 o la paciente continua en su seguimiento y ya

sobrepasa esta edad gestacional, se debe realizar glicemia en ayunas, si presenta valores entre 92 y 126mg/dl, se piensa que está iniciando con diabetes gestacional y no necesita prueba confirmatoria. (69)

Otro método diagnóstico propuesto, conocido como el tamizaje universal, hace referencia a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, con una carga de 75 gramos de glucosa en ayunas. Esta debe ser realizada de preferencia entre las 24 a 28 semanas de gestación, su realización se puede llevar a cabo en el primer trimestre si la paciente reúne algunos factores de riesgo que se mencionaron en los párrafos previos. Previo a la carga oral, se toma una muestra venosa en ayunas, de 8 a 14 horas de ayuno previo, la cual debe ser menor a 92 mg/dl, luego, se administra la carga oral con 75 gramos de glucosa, una hora después, se toma una segunda muestra, esta debe ser menor de 180 mg/dl. Luego de dos horas, se toma una tercera muestra, esta debe ser menor a 153 mg/dl. Se describe la prueba como positiva si al menos uno de los valores esta por arriba del valor mencionado y establece el diagnóstico de diabetes gestacional, por lo que se le describe como la prueba de “un paso”. Algunos autores recomiendan realizar una segunda prueba si, se realizó en el primer trimestre, repetirla entre las 24 y 28 semanas, y posteriormente, uno nuevo 3 o 4 semanas después de este último, hasta llegar a la semana 34 de gestación, luego de este periodo ya no es prudente repetir la prueba. (43, 69-72)

Existen otros métodos, Carpenter y Coustan, proponen la prueba de “dos pasos”, la que consiste en el test de O’Sullivan, es una carga oral tradicional de 50 gramos en cualquier momento del día y es independiente de la ingesta previa, a realizarse entre las 24 a 28 semanas, y también se puede realizar entre la semana 13 a 23 de gestación si la paciente cumple con los factores de riesgo ya mencionados. Se dice que es positiva si la glicemia luego de una hora es mayor a 140mg/dl y a las dos horas es mayor a 120 mg/dl, se confirma con un test de tolerancia oral de glucosa con una carga de 100 gramos de glucosa, esta si se realiza con previo ayuno. Pero si la medición inicial es mayor a 180mg/dl, se establece el diagnóstico de diabetes gestacional. (71, 73)

Atención prenatal de la paciente embarazada con diabetes gestacional

Parte importante y fundamental de la atención prenatal de estas pacientes es el control metabólico y se establece con automonitoreo de las glicemias de manera ambulatoria y el peso corporal. El control de glicemias es el objetivo principal del control metabólico, se considera que ha llegado a la meta cuando las glicemias han estado dentro de rangos normales en un 80% de las mediciones y tampoco han demostrado hipoglicemias, para lo que es primordial que la paciente sea proporcionada de un glucómetro y que sea orientada en su adecuado uso. Para ser específicos, las glicemias en ayunas deben estar entre 70 y 90 mg/dl, una hora postprandial entre 90 y 140 mg/dl, y dos horas postprandiales entre 90 y 120 mg/dl; y en ninguna debe estar debajo de 60 mg/dl. (73)

Durante el primer trimestre es importante la valoración de los factores de riesgo ya mencionados anteriormente y así decidir que laboratorios realizar dirigidos al estudio de la tolerancia de carbohidratos de la paciente, en este periodo también se realiza la primera evaluación ecográfica, específicamente entre las 11 a 13 semanas de gestación para la evaluación temprana de riesgo de anomalías cromosómicas. En el segundo trimestre, se lleva a cabo la realización del tamizaje universal o se puede realizar el tamizaje en “dos pasos”, así mismo, se realiza la segunda evaluación ecográfica, entre las 18 a 22 semanas para la evaluación de anomalías estructurales gruesas, en este caso para descartar malformaciones del tubo neural o del sistema nervioso central. Parte de esta evaluación, es la realización de ecocardiograma fetal entre la semana 24 a 28 de gestación, así mismo, distintos autores recomiendan una evaluación temprana del crecimiento fetal por medio de ecografía entre la semana 28 a 32 de gestación para evaluar complicaciones tempranas como macrosomía. Y, por último, en el tercer trimestre, dar inicio al monitoreo de bienestar fetal, pruebas control, valorar la realización nuevamente de test de tolerancia oral, y la tercera evaluación entre las 32 a 36 semanas para la evaluación del crecimiento fetal. (73, 74)

Estado nutricional para la embarazada con diabetes mellitus

El objetivo principal de establecer una dieta sana para la paciente diabética es evitar la ganancia excesiva de peso. Varios estudios han demostrado que las mujeres con IMC entre 25 a 29 kg/m², lo que se cataloga como sobrepeso, han mostrado mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional. En mujeres con obesidad, IMC mayor a 30 kg/m², han demostrado que el riesgo de diabetes gestacional es aún mayor. En ambos casos existe una relación con la aparición no solo maternas, sino que también, fetales, dentro de ellas las malformaciones congénitas. (75)

Aproximadamente entre el 75 al 80% de las embarazadas con diabetes, logran alcanzar la meta terapéutica aplicando únicamente dieta estricta con la asesoría de un nutricionista experimentado en el tema. Teóricamente, la dieta a seguir de estas gestantes puede ser calculada según su peso ideal o su peso real, así como según su gasto energético basal. Esta dieta debe ser normocalórica, no restrictiva, es decir, la paciente debe realizar tres tiempos de comida y entre ellos una merienda, con el objetivo de distribuir el esquema recomendado de glucosa y así evitar hipoglicemias durante el tiempo de ayuno y las hiperglicemias postprandiales, lo que haría llegar cada vez más al control metabólico de la paciente. (76)

Es importante el aporte de micronutrientes, los que en cualquier embarazo son indispensables, pero en el caso de las pacientes diabéticas, estos juegan un papel importante como antioxidantes. Entre los más importantes y que se han demostrado su actividad antioxidante están la vitamina A, C, D, E, las vitaminas del grupo B y folatos. (65, 77, 78)

Actividad física para la embarazada con diabetes mellitus

Uno de los pilares importantes como parte del control prenatal en estas mujeres es la actividad física ya que favorece, junto con la dieta orientada, a mejorar el control de la glicemia, la ganancia excesiva de peso y el control lipídico, mejora la sensibilidad a la insulina, y, por ende, el control metabólico. De no existir ninguna contraindicación para la realización del ejercicio físico, este debe ser aeróbico de intensidad de leve a moderada, con

periodos de tiempo de 30 a 45 minutos al día y de 3 a 4 veces por semana, o un total de 150 a 300 minutos a la semana. Se recomiendan ejercicios como ciclismo estacionario, baile aeróbico, natación o actividad aeróbica dentro de una piscina. (79-81)

De la misma manera, otros estudios han propuesto la actividad física de resistencia, este se refiere a la actividad en el que se prioriza la contracción de grupos de músculos largos para vencer la resistencia externa desde un estado de reposo, esto ayuda a la progresión de la fuerza muscular y reduce el volumen de tejido adiposo. Se cree que esta rutina, además de tener los mismos efectos que la actividad aeróbica, regula los niveles de adiponectina y leptina. Además, esta rutina facilita la utilización de la glucosa facilitando su transporte hacia dentro de la célula muscular, y también aumenta la sensibilidad de la célula muscular a la insulina, priorizando que la energía necesaria para la contracción provenga de la glucosa. La frecuencia con la que se realiza es la misma que la actividad aeróbica. Se recomiendan que dicha actividad se realice con pesos livianos, utilizando solo el peso del mismo cuerpo o utilizando bandas elásticas. (81)

Es importante suspender toda actividad física al inicio con sangrado vaginal, salida de líquido amniótico a través del canal vaginal, dolor abdominal, inicio de dificultad para respirar que no mejora luego del reposo, dolor de cabeza, dolor de pecho severo, debilidad muscular o mareos. (80, 81)

DISCUSIÓN

La embriopatía diabética es un cuadro sindrómico que se caracteriza por el conjunto de malformaciones congénitas asociadas a diabetes mellitus en la gestante. Las malformaciones pueden abarcar distintos sistemas y órganos, de manera aislada pero frecuentemente lo hacen de manera multisistémica, abarcan principalmente malformaciones cardíacas, genitourinarias, musculoesqueléticas y del sistema nervioso central, estas últimas siendo las más frecuentes de esta patología. Se ha demostrado que, a nivel latinoamericano, la embriopatía diabética tiene una incidencia del 18.7%, está siendo el resultado de múltiples causas que interactúan a la vez, condicionando el estado de salud de la gestante y

que interrumpen el desarrollo normal de la embriogénesis. (7, 82)

La prevalencia de diabetes gestacional en Latinoamérica y el Caribe representa un importante desafío de salud pública, siendo relevante compararla con otras regiones del mundo como el Norte de África y Oriente Medio, donde se observa una menor prevalencia en comparación a nuestra región, sin embargo, es crucial destacar que la prevalencia varía considerablemente en cada país, lo que puede atribuirse a diversos factores, como la metodología utilizada para el diagnóstico, los criterios de inclusión y las características particulares de la población estudiada. Esta variabilidad significativa de los datos reportados por diferentes países resalta la necesidad de una vigilancia epidemiológica más amplia y estandarizada en la región, lo que permitirá una mejor comprensión de la prevalencia de diabetes gestacional y una implementación más efectiva de estrategia de prevención y tratamiento de cada país. (14–20, 83–85)

Los factores de riesgo asociados con la diabetes gestacional en Latinoamérica varían según los estudios y las asociaciones médicas, pero se ha identificado algunos elementos compartidos. Los factores de riesgo más prevalentes incluyen un IMC elevado, antecedentes familiares de primer grado, historial previo de diabetes gestacional, una edad >25 años. Estos factores resaltan la importancia de la evaluación y seguimiento cuidadoso de las mujeres embarazadas que puedan presentar factores de riesgo ya que esta propensas a desarrollar diabetes en el embarazo. (16, 19, 22, 23)

La patogenia de la embriopatía diabética es multifactorial pero desencadenado por la hiperglicemia materna, aunque diversos mecanismos están en constante estudio y análisis, se han logrado determinar las bases de los distintos procesos involucrados en los defectos congénitos, en este caso, del sistema nervioso central. La hiperglicemia materna desencadena la excesiva formación de radicales libres, lo que expone al embrión a un ambiente de estrés oxidativo. Este último, es clave para desencadenar un ambiente proinflamatorio, proapoptótico, en el que las defensas antioxidantes del propio embrión no sean suficientes y no existe regulación de la autofagia,

por ende, inicia un ambiente materno teratogénico. (8, 10, 34, 35, 38, 42, 45, 70)

El ambiente teratogénico involucra la aberrante metilación, aumento de la glicosilación y acetilación de factores transcripcionales y proteínas, lo que activa respuestas que promueven el daño al ADN o a histonas. El ambiente oxidativo, genera estrés en los organelos celulares, en especial en la mitocondria y el retículo endoplásmico, lo que genera el mal plegado de proteínas necesarias para la proliferación del neuroepitelio. (8, 10, 34, 35)

A nivel latinoamericano, las malformaciones del sistema nervioso central asociadas a embriopatía diabética suelen incidir más en aquellas que no presentan un control glicémico, a esto se suman, los factores condicionantes que se mencionaron anteriormente. De estos defectos el que mayormente se presenta o es característico de embriopatía diabética es el síndrome de regresión caudal, este se caracteriza por presentar defectos del tubo neural, lumbosacras, pélvicas, genitourinarias y de miembros inferiores. Este síndrome se caracteriza por variar en su presentación y gravedad, y se asocia directamente proporcional a los valores elevados de glicemia, a mayor descontrol de la diabetes materna, mayor gravedad en la presentación del síndrome de regresión caudal. (7, 40, 41, 48, 49)

Así mismo, otros defectos se asocian a la diabetes materna, como los defectos del tubo neural, anencefalia, holoprosencefalia y encefalocele, los que inciden de menor manera. Todas inciden en mayor cantidad y severidad, a mayor descontrol glicémico. Si estas no son letales para el feto, en el periodo posterior al nacimiento impactan en los aspectos físicos y sociales del recién nacido, ya que, el desarrollo y crecimiento del bebé no solo se ve limitado en el aspecto cognitivo, sino también, en el neurodesarrollo, desarrollo motriz y estético. Esto último, se debe a que, a pesar de que ciertos defectos pueden recibir terapia quirúrgica, este tratamiento no asegura que se restablezcan en totalidad todos los aspectos ya mencionados y garantizar una vida y crecimiento como el de la mayoría de la población totalmente sana. (7, 53, 59, 62, 64)

Durante el periodo preconcepcional, el diagnóstico y tamizaje para descartar diabetes mellitus es un

conjunto de variables a tomar en cuenta, que va desde los antecedentes médicos, obstétricos y familiares de la paciente, síntomas clásicos (polidipsia, polifagia, poliuria, reducción o aumento de peso), hasta datos de laboratorio (glicemia al azar, glicemia en ayunas y hemoglobina glicosilada). Luego de realizar el diagnóstico, el objetivo de planificar el embarazo es que la futura madre y su pareja comprendan los riesgos que conlleva la gestación tanto para la paciente como para el feto, en el caso de las malformaciones congénitas, el riesgo de estas en un estado hiperglucémico aumenta del 6 al 10%. Por lo que es fundamental, que previo al embarazo, se alcance el control glicémico, el control metabólico, disminuir la ganancia de peso, inicio de tratamiento farmacológico, apoyado de seguimiento nutricional individualizado y actividad física aeróbica o de resistencia. (37, 73, 65, 67, 68)

La atención prenatal de la gestante diabética debe ser multidisciplinario, con el objetivo único de llevar las glicemias a valores normales, disminuir la ganancia de peso excesivo, que son las dos variables que mayormente se han visto asociadas al desarrollo de malformaciones congénitas, en este caso, del sistema nervioso central. Para lo que es fundamental el seguimiento nutricional con dieta individualizada e ingesta de factores antioxidantes, que han demostrado ejercer cierto beneficio para contrarrestar los mecanismos fisiopatológicos que caracterizan a la embriopatía diabética. También, la actividad física con ejercicios aeróbicos o de resistencia han demostrado disminuir la ganancia excesiva de peso de estas pacientes. En conjunto, dieta y actividad física, han demostrado ser suficientes para mejorar la glicemia en el 75 al 80% de los casos, disminuyendo el riesgo de complicaciones maternas y fetales, como los defectos congénitos del sistema nervioso central. (65, 73–75, 78, 86)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Sánchez R, Reynoso S. Prevalencia de Diabetes Gestacional en el Hospital General de la Plaza de la Salud utilizando el criterio de la Asociación Latinoamericana de Diabetes, en embarazadas con factores de riesgo que acudieron a la consulta en el mes de abril 2021. [Tesis Medicina Familiar y Comunitaria en línea]. República Dominicana: Universidad Iberoamericana, Escuela de Medicina; 2021. [citado 27 Mayo 2023]; Disponible en: https://repositorio.unibe.edu.do/jspui/bitstream/123456789/829/2/18-1316_TF.pdf
2. Vázquez M, Mabel M, Carvajal P, Natasha D, Sirley D, Díaz A. Diabetes gestacional en mujeres de América Latina: epidemiología y diagnóstico. *Rev. JourSci[en línea]*. 2023 Mar [citado 15 Mayo 2023];7(1): 852 – 93. Doi: <https://doi.org/10.56048/MQR20225.7.1.2023.852-893>
3. Guerrero E. Morbilidad materno perinatal asociada a diabetes pregestacional comparada con diabetes gestacional. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Perú: Universidad Privada Antenor Orrego, Facultad de Medicina, 2020. [citado 13 Mayo 2023]. Disponible en: [REP_MEHU_EDITH.GUERRERO_MORBILIDAD.MATERN O.PERINATAL.ASOCIADA.DIABETES.PREGESTACIONA L.COMPARADA.DIABETES.GESTACIONAL.pdf](https://repositorio.unibe.edu.do/jspui/bitstream/123456789/829/2/18-1316_TF.pdf) (upao.edu.pe)
4. Pagotto V, Posadas Martínez M, Salzberg S, Pochettino P. Diabetes mellitus gestacional en un hospital de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. *Rev. FacCiencMedCordoba[en línea]*. 2022 Sept [citado 13 Mayo 2023]; 79(3):248–53. Doi: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n3.36734>
5. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *experimental and clinical endocrinology and diabetes [en línea]*. 2019 [citado 25 Mar 2023]; 127(Suppl 1): S1–7. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-1018-9078.pdf>
6. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022 [en línea]. 2022 Abr [citado 25 Mar 2023]; 377: 1 – 13. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/377/bmj-2021-067946.full.pdf>
7. Aboughalia H, Pathak P, Basavalingu D, Chapman T, Revzin M, Sienas LE, et al. Imaging review of obstetric sequelae of maternal diabetes mellitus. *Radiographics [en línea]*. 2022 Ene [citado 25 Mar 2023]; 42 (1): 302 – 19. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/epdf/10.1148/rg.210164>
8. Golic M, Stojanovska V, Bendix I, Wehner A, Herse F, Haase N, et al. Diabetes mellitus in pregnancy leads to growth restriction and epigenetic modification of the Srebf2 gene in rat fetuses. *J Am Heart Assoc [en línea]*. 2018 Mayo [citado 25 Mar 2023]; 71 (5): 911 – 20. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10782>
9. Rashid CS, Bansal A, Simmons RA. Oxidative stress, intrauterine growth restriction, and developmental programming of type 2 diabetes. *Rev. Physiology [en línea]*. 2018 Ago [citado 25 Mar 2023]; 33 (5): 348 – 59. doi: 10.1152/physiol.00023.2018
10. Schulze K V, Bhatt A, Azamian MS, Sundgren NC, Zapata GE, Hernandez P, et al. Aberrant DNA methylation as a diagnostic biomarker of diabetic embryopathy [en línea]. 2019 Nov [citado 25 Mar 2023]. 2019; 11 (21): 2453 – 61. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/epdf/10.1148/rg.210164>

29. Pinto A. Factores asociados a diabetes mellitus gestacional en población gestante de la ciudad de Cartagena en el periodo 2013-2016. [tesis Ginecología y Obstetricia en línea]. Colombia: Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina; 2016. [citado 2 Ago 2023]. Disponible en: <https://repositorio.unicartagena.edu.co/bitstream/handle/11227/4484/DMG%20FINAL%20PDF.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
30. Vergara J. Prevalencia de diabetes gestacional en el Hospital Gestionar Bienestar, Zapatoca, Santander 2013 - 2017. *Medicas UIS* [en línea]. 2018 Abr [citado 2 Ago 2023]; 31 (2): 17 - 23. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192018000200017&lng=en
31. Castillo N, Ramírez S. Factores y complicaciones materno-fetales asociados a diabetes mellitus gestacional en el Hospital I “Carlos Cortez Jiménez” ESSALUD Tumbes, 2016 – 2017. [tesis Obstetricia en línea]. Perú: Universidad Nacional de Tumbes, Facultad de Ciencias de la Salud, 2018. [citado 17 jun 2022] Disponible en: <https://repositorio.untumbes.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12874/259/TESIS%20-%20CASTILLO%20Y%20RAMIREZ.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
32. Macías K, Sánchez J, Anzules J, Cedeño M. Factores de riesgo asociados a diabetes por embarazo en pacientes atendidas en Centro de Salud Jipijapa. *Revista Científica Sinapsis* [en línea]. 2020 Jun [citado 18 jun 2022]; 1(16): 1 – 6. Disponible en: <https://revistas.itsup.edu.ec/index.php/sinapsis/article/view/365/500>
33. Ferrer Y, García R, Rodríguez R. Prevalencia de los factores de riesgo de la diabetes gestacional en la población obstétrica de Ciego de Ávila. *Medi Cie-go* [en línea]. 2020 Ago [citado 2 Ago 2023]; 27 (1). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2021/mdc211t.pdf>
34. Barchetta I, Arvastsson J, Sarmiento L, Cilio C. Epigenetic changes induced by maternal factors during fetal life: implication for type 1 diabetes. *MDPI Journal* [en línea]. 2021 Jun [citado 19 Jun 2023]; 12 (887): 1 – 15. Doi: <https://doi.org/10.3390/genes12060887>
35. Küpers L, Monnereau C, Sharp G, Yousefi P, Salas L, Ghantous A, et al. Meta-analysis of epigenome-wide association studies in neonates reveals widespread differential DNA methylation associated with birthweight. *Nat Commun* [en línea]. 2019 Abr [citado 19 Jun 2023]; 10 (1): 1 – 11. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-09671-3>
36. Quiroz A. Contribución de la provisión materna de vitamina E a la regulación del balance redox y la prevención del daño oxidativo durante el cierre del tubo neural en ratón. Santiago. [tesis Doctoral en Ciencias Médicas en línea]. Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile, Facultad de Ciencias Médicas; 2022. [citado 19 Jun 2023]. Disponible en: <https://repositorio.uc.cl/handle/11534/65049>
37. Dávila G. Malformaciones congénitas en hijos de madres diabéticas en la sala de alto riesgo obstétrico del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello en el periodo de abril 2019 a junio 2021. [tesis Ginecología y Obstetricia en línea]. Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Facultad de Ciencias Médicas; 2022. [citado 19 Jun 2023]. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/9275/1/249027.pdf>
38. Tarrillo M. Morbimortalidad de las malformaciones congénitas en recién nacidos de madres con diabetes mellitus, que fueron atendidos en el servicio de neonatología del Hospital regional docente de Cajamarca durante el periodo noviembre de 2013 - septiembre de 2016. [tesis de Medico y Cirujano en línea]. El Salvador: Universidad Nacional de Cajamarca, Facultad de Medicina Escuela Académico Profesional de Medicina Humana; 2018. [citado 19 Jun 2023]. Disponible en: <https://repositorio.unc.edu.pe/handle/20.500.14074/2210>
39. Brown H, Green E, Tan T, Gonzalez M, Rumbold A, Hull M, et al. Periconception onset diabetes is associated with embryopathy and fetal growth retardation, reproductive tract hyperglycosylation and impaired immune adaptation to pregnancy. *Scientific Reports* [en línea]. 2018 Feb [citado 20 Jun 2023]; 8 (1): 1 - 13. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19263-8>
40. Jasiewicz B, Kacki W. Caudal regression síndrome anarrative review: an orthopedic point of view. *MDPI Children* [en línea]. 2023 Mar [citado 19 Jun 2023]; 20: 589. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10047641/pdf/children-10-00589.pdf>
41. Méndez Salazar M, Ortega Coto C, Soto Zúñiga M, Tames Robles A. Agenesia Sacra. *Rev. clín. esc. med. UCR-HSJD* [en línea]. 2020 Jun [citado 19 Jun 2023]; 10: 1–8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2020/ucr202a.pdf>
42. Vehmeijer F, Küpers L, Sharp G, Salas L, Lent S, Jima D, et al. DNA methylation and body mass index from birth to adolescence: meta-analyses of epigenome-wide association studies. *Genome Med* [en línea]. 2020 Nov [citado 19 Jun 2023]; 12 (1): 2 – 15. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00810-w>
43. Yang P, Xu C, Reece E, Chen X, Zhong J, Zhan M, et al. Tip60- and sirtuin 2-regulated MARCKS acetylation and phosphorylation are required for diabetic embryopathy. *Rev. Nat Com* [en línea]. 2019 Ene [citado 19 Jun 2023]; 10 (1): 1 – 15. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08268-6>
44. Iván A, González I, Alberto J, Ferrufino C, Shafick J, Caballero A, et al. Síndrome de embriopatía diabética. Reporte de caso. *Rev Méd Hondur* [en línea]. 2018 Ago [citado 19 Jun 2023]; 86 (3, 4): 123 – 27. Disponible en: <https://revistamedicahondurena.hn/assets/Uploads/Vol86-3-4-2018-9.pdf>
45. Xu C, Chen X, Reece E, Lu W, Yang P. The increased activity of a transcription factor inhibits autophagy in diabetic 6 embryopathy. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2019 Oct [citado 19 Jun 2023]; 220 (1): 108.e1 - 108.e12. Doi: <https://doi.org/10.1016%2Fj.ajog.2018.10.001>
46. Cao S, Shen W, Reece E, Yang P. Deficiency of the oxidative stress-responsive kinase p70S6K1 restores autophagy and ameliorates neural tube defects in diabetic embryopathy. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2020 Mayo

- [citado 19 Jun 2023]; 223 (5): 753.e1 - 753.e14. doi: <https://doi.org/10.1016%2Fj.ajog.2020.05.015/>
47. Kylat RI, Bader M. Caudal regression syndrome. *MDPI Children* [en línea]. 2020 Nov [citado 19 Jun 2023]; 7 (11): 1 – 7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7694368/>
 48. Qudsieh H, Aborajoo E, Daradkeh A. Caudal regression syndrome: Postnatal radiological diagnosis with literature review of 83 cases. *Radiol Case Rep* [en línea]. 2022 Sept [citado 19 Jun 2023]; 17 (12): 4636–41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9530488/pdf/main.pdf>
 49. Sánchez Bilbao L. Síndrome de regresión caudal: revisión bibliográfica [tesis Medica y Cirujana en línea]. España: Universidad de Zaragoza, Facultad de Medicina; 2020. [citado 19 Jun 2023]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/111428/files/TAZ-TFG-2020-766.pdf>
 50. Segundo R, Bencomo García D, Valladares Baena A, Cruz C. Presentación de caso malformación congénita de columna vertebral, mielomeningocele. Informe de caso. *Rev Tecnología Sld Cu* [en línea]. 2019 Abr [citado 19 Jun 2023]; 10(2): 2218–6719. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubtecsal/cts-2019/cts192q.pdf>
 51. Mamani K. Características clínico – epidemiológicas de los recién nacidos con el diagnóstico de defectos del tubo neural atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Hipólito Unanue de Tacna en el período enero 2009 - diciembre 2019. [tesis Médico Cirujano en línea]. Perú: Universidad privada Tacna, Facultad de Ciencias de la Salud; 2020. [citado 2 Jul 2023] Disponible en: <https://repositorio.upd.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12969/1384/Mamani-Mamani-Karla.pdf?sequence=6&isAllowed=y>
 52. Alvarado Castillo LF, Vargas Cordero AP, Acón Ramirez JA. Mielomeningocele. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos* [en línea]. 2021 Sept [citado 19 Jun 2023]; 5 (4): 79 – 86. Doi: <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i4.326>
 53. Guerrero, E. Morbilidad materno perinatal asociada a diabetes pregestacional comparada con diabetes gestacional. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Perú: Universidad Privada Antenor Orrego, Facultad de Medicina Humana; 2020. [citado 4 Ago 2023]. Disponible en: https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/6119/1/REP_MEHU_EDITH.GUERRERO_MORBILIDAD.MATERNO.PERINATAL.ASOCIADA.DIABETES.PREGESTACIONAL.COMPARADA.DIABETES.GESTACIONAL.pdf
 54. Mora R, López A, Gutiérrez M, Monago F, Caballero F, Angulo L. Disrafismos espinales [en línea]. España: Sociedad Española de Radiología Médica; 2018 [citado 19 Jun 2023]. Disponible en: <https://piper.espacioseram.com/index.php/seram/article/view/2709>
 55. Pérez F, Mora M, Toneut C, Barbeito N. Anencefalia holocraneal: a propósito de un caso. *Rev. cuba. obstet. Ginecol* [en línea]. 2021 Jun [citado 19 Jun 2023]; 47(2): e461 Disponible en: <https://orcid.org/0000-0002-5017-8777>
 56. Munteanu O, Cirstoiu M, Filipoiu F, Neamțu M, Stavarache I, Georgescu T, et al. The etiopathogenic and morphological spectrum of anencephaly: A comprehensive review of literature. *Rom J Morphol Embryol* [en línea]. 2020 Ene [citado 19 Jun 2023]; 61 (2): 335–43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7864317/pdf/RJME-61-2-335.pdf>
 57. Cervantes H, Loepky S, García J, Carrillo M, Reza S, Loya M, et al. Holoprosencefalia semilobar y malformaciones asociadas: reporte de caso y algunas consideraciones. *Int. J. Morphol* [en línea]. 2019 Ene [citado 19 Jun 2023]; 37 (1): 123 – 127. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v37n1/0717-9502-ijmorphol-37-01-00123.pdf>
 58. Zannin A, Celis L, Fernández I, Ossa H, Garzon M, Mayorga S, et al. Holoprosencefalia de tipo recesivo en una familia endogámica colombiana. *Pediatría. Lepidus Tecnología* [en línea]. 2021 Ago [citado 19 Jun 2023]; 54 (1): 36-39. Disponible en: <https://revistapediatria.org/rp/article/view/190/169>
 59. Malta M, AlMutiri R, Martin C Saint, Srour M. Holoprosencephaly: Review of embryology, clinical phenotypes, etiology and management. *MDPI Children* [en línea]. 2023 Mar [citado 19 Jun 2023]; 10: 1 – 16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10137117/pdf/children-10-00647.pdf>
 60. Tekendo C, Muenke M, Kruszka P. Holoprosencephaly Overview. En: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *Gene Reviews* [en línea]. Washington, Seattle: University of Washington; 2020 [citado 19 Jun 2023]. 1: 1 – 24. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1530/pdf/Bookshelf_NBK1530.pdf
 61. Markovic I, Bosnjakovic P, Milenkovic Z. Occipital encephalocele: cause, incidence, neuroimaging and surgical management. *Curr Pediatr Rev* [en línea]. 2018 Oct [citado 19 Jun 2023]; 16 (3): 200–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8193807/>
 62. Shah C, Lee R, Jeph S. In-utero Diagnosis of Double Encephalocele-Imaging Features and Review of Literature. *J Radiol Case Rep* [en línea]. 2021 Dic [citado 19 Jun 2023]; 15 (12): 1 – 9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9063825/>
 63. Akyol M. Hydrocephalus in encephalocele. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [en línea]. 2022 Ene [citado 19 Jun 2023]; 26 (15): 5399–405. Doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202208_29407
 64. Alberts A, Lucke-Wold B. Craniofacial Encephalocele: Updates on Management. *J Integr Neurosci* [en línea]. 2019 Mayo [citado 28 Jun 2023]; 22 (3): 1 – 24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10236009/pdf/nihms-1885878.pdf>
 65. Pedrosa H, Braver J, Rolím L, Schmid H, Calsolari M, Odriozola A. Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con diabetes pregestacional. *ALAD* [en línea]. 2019 Oct [citado 19 Jun 2023]; 9: 72 – 91. Disponible en: http://www.revistaalad.com/frame_esp.php?id=397
 66. Rincon D, Villamizar K. Incidencia de diabetes gestacional en Bucaramanga durante los años 2016 y 2017. [tesis Licenciatura en Enfermería en línea]. Colombia: Universidad de Santander UDES, Facultad de Ciencias de la Salud, Bucaramanga; 2018. [citado 2 Ago 2023]; Disponible en:

- <https://repositorio.udes.edu.co/server/api/core/bitstreams/40090e8a-3fe8-4696-9b2c-d32dbf2f86c8/content>
67. Guerrero E. Morbilidad materno perinatal asociada a diabetes pregestacional comparada con diabetes gestacional. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Perú: Universidad Privada Antenor Orrego, Facultad de Medicina, 2020. [citado 13 Mayo 2023]. Disponible en: REP_MEHU_EDITH.GUERRERO_MORBILIDAD.MATERN O.PERINATAL.ASOCIADA.DIABETES.PREGESTACIONA L.COMPARADA.DIABETES.GESTACIONAL.pdf (upao.edu.pe)
 68. Kirzhner A, Barak O, Vaisbuch E, Zornitzki T, Schiller T. The challenges of treating glucokinase MODY during pregnancy: a review of maternal and fetal outcomes. MDPI Journal [en línea]. 2022 Mayo [citado 19 Jul 2023]; 19: 1 – 11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9141824/pdf/ijerph-19-05980.pdf>
 69. Acosta Muñoz J, Bedoya Rivera J. Obesidad un factor de riesgo para la diabetes gestacional en embarazadas atendidas en la IPS Universitaria de Barranquilla 2013 – 2014. [tesis Medicina Interna en línea]. Colombia: Universidad Libre Seccional Barranquilla, Facultad de Medicina; 2018. [citado 26 Jun 2023]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/10901/17754>
 70. Kopylov A, Papyshva O, Gribova I, Kotaysch G, Kharitonova L, Mayatskaya T, et al. Molecular pathophysiology of diabetes mellitus during pregnancy with antenatal complications. Sci Rep [en línea]. 2020 Nov [citado 19 Jun 2023]; 10 (1): 1 – 18. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76689-9>
 71. Bautista R. Comparación de la frecuencia de los resultados perinatales adversos en pacientes con diabetes gestacional vs no diabéticas en el Centro Médico Issemym Ecatepec Instituto de Seguridad Social del Estado de México y municipios Centro Médico Ecatepec. [tesis Ginecología y Obstetricia en línea]. México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2021. [citado 19 Jun 2023]. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/111582>
 72. Vannesa J, Andrade JW. Diabetes gestacional en adolescentes en el Ecuador. [tesis Enfermería en línea]. Ecuador: Universidad Estatal de Milagro, Facultad de Ciencias de la Salud; 2019. [citado 19 Jun 2023]. Disponible en: <http://repositorio.unemi.edu.ec/handle/123456789/4517>
 73. Godoy P, Moya E. Guía de manejo asistencial del embarazo en mujeres con diabetes gestacional. [en línea]. España: Universitat Jaume I; 2019 [citado 19 Jun 2023]. Disponible en: https://repositori.uji.es/xmlui/bitstream/handle/10234/185162/TFG_2019_GodoyMorales_Patricia.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 74. Mijatovic J, Capling L, Cheng S, Stamatakis E, Louie J, Wah N, et al. Associations of diet and physical activity with risk for gestational diabetes mellitus: A Systematic review and meta-analysis. MDPI AG Nutrients [en línea]. 2018 Mayo [citado 19 Jun 2023]; 10: 1 – 19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6024719/pdf/nutrients-10-00698.pdf>
 75. Hernández P, García M. Cambios cerebrales asociados a aumento exagerado de peso en embarazadas. Salus [en línea]. 2019 Dic [citado 19 Jun 2023]; 23:14–27 Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375967800004>
 76. Tocre F. Diabetes gestacional y óbito fetal durante el aislamiento social por covid19 en un hospital nivel IV de Lima Metropolitana, 2020. [tesis Segunda Especialidad en Obstetricia con mención en Emergencias obstétricas, Alto riesgo y Cuidados Críticos Maternos en línea]. Perú: Universidad José Carlos Mariátegui, Escuela de Posgrado; 2021. [citado 26 Jun 2023]. Disponible en: http://repositorio.ujcm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12819/1004/Zulema_trab-acad_titulo_2020.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 77. Castillo A. Evaluación de la Asociación de la Diabetes Pregestacional y Gestacional con el desarrollo de defectos congénitos en niños nacidos en la ciudad de Bogotá D.C. durante el período de 2001 a 2019. [tesis Bacteriología en línea]. Colombia: Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias; 2021. [citado 19 Jun 2023]. Disponible en: <https://repositorio.javeriana.edu.co/handle/10554/58132>
 78. Pérez A, Vilariño T, Guadix P, Dueñas J, Sánchez V. Leptin and nutrition in gestational diabetes. Nutrients [en línea]. 2020 Jul [citado 19 Jul 2023]; 12(7):1–18 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400219/pdf/nutrients-12-01970.pdf>
 79. Ming W, Ding W, Zhang C, Zhong L, Long Y, Li Z, et al. The effect of exercise during pregnancy on gestational diabetes mellitus in normal-weight women: A systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth [en línea]. 2018 Dic [citado 19 Jun 2023]; 18(1): 440. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6233372/pdf/12884_2018_Article_2068.pdf
 80. Ribeiro M, Andrade A, Nunes I. Physical exercise in pregnancy: Benefits, risks and prescription. Journal of Perinatal Medicine [en línea]. 2021 Sept [citado 19 Jun 2023]; 50: 4 – 17. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2021-0315/html>
 81. Huifen Z, Yaping X, Meijing Z, Huibin H, Chunhong L, Fengfeng H, et al. Effects of moderate-intensity resistance exercise on blood glucose and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus: A randomized controlled trial. J Diabetes Complications [en línea]. 2022 Mayo [citado 3 Jul 2023]; 36 (5): 1 – 9. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105682722000800?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=7e13a5659de06db5
 82. Erazo F, Ortega J. Mielomeningocele: actualización para la práctica clínica. RevMedHondur [en línea]. 2021 Feb [citado 4 Ago 2023]; 89(Supl. 1):35–8. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2021/pdf/Vol89-S1-2021-12.pdf>
 83. Secretaría de Salud. Boletín de práctica médica efectiva: diabetes y embarazo. [en línea] 2007 Oct [citado 2 Ago 2023]. Disponible en: https://www.insp.mx/resources/images/stories/Centros/nucleo/docs/pme_18.pdf

84. Muñoz E. Gestational Diabetes Developing Educational Capacity [en línea]. México: Instituto Materno Perinatal; 2015 [citado 2 Ago 2023]. Disponible en: <https://docplayer.es/42268372-Gestational-diabetes-developing-educational-capacity.html>
85. International Diabetes Federation . Comité de la 9na edición. Atlas de la diabetes de la FID novena edición 2019 [en línea]. Bruselas, Bélgica: International Diabetes Federation; 2019. [citado 2 Ago 2023]. Disponible en: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf
86. Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and micronutrient intake during pregnancy: An overview of recent evidence. MDPI AG, Nutrients [en línea]. 2019 Feb [citado 19 Jun 2023]; 11: 1 – 20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6413112/pdf/nutrients-1100443.pdf>
87. Zannin A, Celis L, Fernández I, Ossa H, Garzon M, Mayorga S, et al. Holoprosencefalia de tipo recesivo en una familia endogámica colombiana. Pediatría. Lepidus Tecnología [en línea]. 2021 Ago [citado 19 Jun 2023]; 54 (1): 36-39. Disponible en: <https://revistapediatria.org/rp/article/view/190/169>

Contribuciones:

Todos los autores: Conceptualización, metodología, selección de manuscritos, diseño, investigación, administración del proyecto, financiamiento, análisis de datos, generación de gráficas y figuras, redacción del primer borrador, redacción, revisión, aprobación de la versión final del manuscrito.