

Características de la descendencia de gestantes diabéticas atendidas en el Hospital “Comandante Ciro Redondo García”, Artemisa

Characteristics of the Offspring of Pregnant Women Who Received Attention in the Hospital Comandante Ciro Redondo García, of Artemisa

Yudelmis Álvarez Gavilán^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4990-9023>

Paulina Araceli Lantigua Cruz¹ <https://orcid.org/00000002-8549-2571>

Ariel Medina Concepción¹ <https://orcid.org/0000-0001-9705-1725>

Elkin Toro Gutierrez² <https://orcid.org/00000003-1034-3309>

¹Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

²Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yudelmism1@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Múltiples investigaciones demuestran el efecto teratogénico de la diabetes *mellitus* durante el embarazo, considerada causa frecuente de morbilidad fetal.

Objetivo: Describir las características del producto de la concepción de mujeres con diabetes pregestacional o gestacional, atendidas en el Hospital Provincial Comandante “Ciro Redondo García”, de Artemisa.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, en la Provincia Artemisa, Cuba, en el período de febrero 2016 a febrero 2018, en 316 mujeres con diabetes *mellitus* durante su gestación. La información se obtuvo mediante revisión documental y entrevista, conservando los datos en hoja de cálculo Excel.

Resultados: El 69,9 % de las pacientes diabéticas estudiadas presentaron morbilidades en su descendencia, entre las que predominaron los defectos congénitos en 139 casos; 34 neonatos macrosómicos; 21 pretérminos; 9 con retardo del crecimiento intrauterino y 5 fallecidos antes del año de vida. La diabetes, tanto pregestacional como gestacional, se relacionó con afecciones en la descendencia; sin embargo, un control preconcepcional

adecuado de la enfermedad redujo el riesgo de tener hijos afectados. Los defectos congénitos fueron la alteración más frecuente cuando la madre padecía diabetes pregestacional. Si la diabetes materna era gestacional los hijos presentaron con frecuencia macrosomía y otras anomalías asociadas.

Conclusiones: Alrededor de 70 de cada 100 mujeres diabéticas presentan morbilidades en su descendencia. Si la diabetes materna no es controlada antes de la concepción, estas morbilidades en sus hijos son predominantemente defectos congénitos con posible origen disruptivo, mientras que la diabetes gestacional se relaciona más con recién nacidos macrosómicos.

Palabras clave: diabetes *mellitus*; diabetes gestacional; defectos congénitos.

ABSTRACT

Introduction: Multiple investigations show the teratogenic effect of diabetes mellitus during pregnancy, being considered a frequent cause of fetal morbidity.

Objective: To describe the characteristics of the offspring of women with pregestational or gestational diabetes who received attention at the Hospital Provincial Comandante Ciro Redondo García of Artemisa.

Methods: An observational, descriptive, cross-sectional and descriptive study was conducted in Artemisa Province, Cuba, in the period from February 2016 to February 2018, with 316 pregnant women with diabetes mellitus. The information was obtained through documentary review and interview; the data were kept in an Excel spreadsheet.

Results: 69.9 % of the studied diabetic patients presented morbidities in their offspring, among which congenital defects predominated, accounting for 139 cases; 34 were macrosomic neonates; 21 were preterm; 9 presented intrauterine growth retardation; and 5 died within one year of life. Diabetes, both pregestational and gestational, was associated with conditions in the offspring; however, adequate preconception control of the disease reduced the risk for having affected children. Congenital defects were the most frequent alteration when the mother had pregestational diabetes. If maternal diabetes was gestational, the offspring frequently presented macrosomia and other associated anomalies.

Conclusions: About 70 out of 100 diabetic women present morbidities in their offspring. If maternal diabetes is not controlled before conception, these morbidities in their offspring are predominantly congenital defects with a possible disruptive origin, while gestational diabetes is more related to macrosomic newborns.

Keywords: diabetes mellitus; gestational diabetes; congenital defects.

Recibido: 15/11/2021

Aceptado: 10/05/2022

Introducción

Múltiples investigaciones ubican a la diabetes *mellitus* (DM) como la enfermedad metabólica que con mayor frecuencia complica el embarazo, causando morbilidad y mortalidad materna y/o fetal.^(1,2,3,4)

Este es un trastorno metabólico de etiología multifactorial; caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, como resultado de defectos en la secreción o en la acción de la insulina, o en ambas.⁽⁴⁾

Se han propuesto diferentes clasificaciones de DM en el embarazo, en función del momento de aparición de la enfermedad, la presencia de marcadores genéticos, las cifras de glucemia basal, la severidad de la enfermedad, el grado de compensación metabólica, las complicaciones existentes, etc. El Comité Internacional de Expertos auspiciado por la Asociación Americana de Diabetes ha establecido una serie de cambios hasta llegar a la clasificación vigente, dividida en cuatro grupos de diabetes *mellitus*: tipo 1, tipo 2, diabetes gestacional y tipos específicos o diabetes debida a otras causas.^(5,6)

Entonces, según el momento de aparición de la enfermedad, se considera diabetes pregestacional (DPG) toda diabetes diagnosticada antes del inicio del embarazo y diabetes gestacional (DG) es la que aparece o se reconoce por primera vez durante la actual gestación, que se diagnosticaría en el segundo o tercer trimestre del embarazo sin que haya antecedentes previos de DM.⁽⁶⁾

Los riesgos que presentan los hijos de madres diabéticas al nacimiento son varios, destacando alteraciones del crecimiento fetal intrauterino, hipoglucemia, prematuridad, dificultad respiratoria, insuficiencia cardíaca, defectos congénitos (DC) y trastornos metabólicos como hipocalcemia, hipomagnesemia e hiperbilirrubinemia.^(1,2,3,4)

En Cuba, según datos preliminares, al cierre del 2020 la diabetes *mellitus* tuvo una prevalencia de 66,9 por cada mil habitantes,⁽⁷⁾ cifra que se ha duplicado desde el año 2005 (prevalencia 32,4 por cada mil habitantes) hasta la actualidad. Asimismo, se ha incrementado el diagnóstico de esta enfermedad durante el embarazo, lo cual resalta la

necesidad de prestar especial atención a las consecuencias de la DM sobre el producto de la concepción de gestantes diabéticas.^(8,9,10)

El objetivo del estudio fue describir las características del producto de la concepción de mujeres con diabetes pregestacional o gestacional, atendidas en el Hospital Comandante “Ciro Redondo García”, de Artemisa.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, en el período de febrero 2016 a febrero 2018. El universo estuvo constituido por las 4671 gestantes que fueron atendidas en el Hospital Provincial Comandante “Ciro Redondo García” de Artemisa durante este período. De ellas, se diagnosticaron 588 con diabetes *mellitus*, de las cuales 316 cumplieron los criterios para ser incluidas en la presente investigación constituyendo así la muestra de estudio.

Los criterios de inclusión para la selección de dicha muestra, mediante un muestreo intencionado no probabilístico, fueron: mujeres con diagnóstico de diabetes, cuyos documentos médicos relacionados con las características de su enfermedad y de su descendencia estaban accesibles, a quienes fue posible entrevistar durante el estudio.

La entrevista permitió recoger la información referida por las participantes con respecto a las variables estudiadas, que fueron: tipo de diabetes (según el momento del diagnóstico), control preconcepcional de la diabetes (según referencia de la paciente e información de los registros médicos) y las características de la descendencia. Esta información se completó con los registros médicos consultados: historias de consultas genéticas, libro de registro lineal de gestantes y registro de malformaciones congénitas de la provincia.

No aceptaron participar en la investigación 18 mujeres, quienes expusieron razones personales debidamente respetadas por el equipo de investigadores. Fueron excluidas 254, por no presentar suficiente información médica referida a su enfermedad o en las que se refirió terminación del embarazo sin resultados por estudios de anatomía patológica del feto. En esta investigación, la diabetes se clasificó en dos grupos según el momento del diagnóstico, incluyendo el realizado durante la captación del embarazo (DM en la C), en aras de lograr una mejor interpretación de los resultados:

- I. Diabetes diagnosticada antes o durante la captación del embarazo:

- Diabetes pregestacional (DPG), diagnóstico de diabetes tipo 1 o tipo 2 realizado previo a la gestación.
- Diabetes con diagnóstico realizado durante la captación del embarazo, DM en la C, previo a las 13 semanas de gestación.

II. Diabetes diagnosticada posterior a la captación del embarazo:

- Diabetes gestacional (DG), con diagnóstico posterior a la captación del embarazo, en consultas de seguimiento, a partir de las 14 semanas de gestación.

La información obtenida fue tabulada y procesada en hoja de cálculo de Excel para realizar el análisis estadístico correspondiente. Se calculó el *Odds Ratio* (OR) para algunas de las variables estudiadas utilizando la fórmula: odds de los expuestos/odds de los no expuesto, mediante productos cruzados a partir de la construcción de tablas de contingencia 2 x 2.

$$OR = (a \times d) / (b \times c)$$

Donde los valores de a, b, c y d, están determinados por los datos ordenados según tabla de contingencia:

Tabla de contingencia

Factor de riesgo	Evento de interés	Sí	No
	Expuestos	a	b
No expuestos	c	d	

Se pudiera pensar que en un estudio donde la unidad de análisis son mujeres diabéticas, todas están expuestas. Sin embargo, el enfoque empleado en la presente investigación está basado en la exposición del feto a cifras hiperglucémicas maternas en estadios tempranos cuando la diabetes es pregestacional, o la no exposición en estadios tempranos cuando la diabetes es gestacional.

En aras de determinar el riesgo de presentar morbilidades en la descendencia, se agruparon los casos estudiados según el momento del diagnóstico de la enfermedad, en diabetes diagnosticada antes o durante la captación del embarazo (Grupo I) y diabetes diagnosticada posterior a la captación de la gestación (Grupo II).

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Investigación y el Consejo Científico del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba.

Para la recolección de los datos se obtuvo la anuencia del Consejo Científico del Hospital Provincial Comandante “Ciro Redondo García” de Artemisa.

Participaron en el estudio las mujeres que mostraron su aceptación, a través del proceso de consentimiento informado, respetando su autonomía, con el adecuado balance entre riesgos y beneficios de las acciones médicas a seguir, y la eliminación de perjuicios. Se mantuvo la ética profesional y la confidencialidad de la información utilizada. Se cumplieron los principios de la Declaración de Helsinki sobre la investigación en seres humanos.⁽¹¹⁾

Resultados

De las 316 participantes que cumplieron los criterios de inclusión, 145 (45,9 %) padecían DPG (13 con diabetes Tipo 1 y 132 con diabetes Tipo 2), otras 87 (27,5 %) fueron declaradas como diabéticas durante el proceso de captación del embarazo (DM en la C) y las 84 (26,6 %) restantes comenzaron a padecer esta enfermedad, considerada como diabetes gestacional (DG), después de las 16 semanas de embarazo según constaba en la documentación médica consultada y en las entrevistas (figura 1).

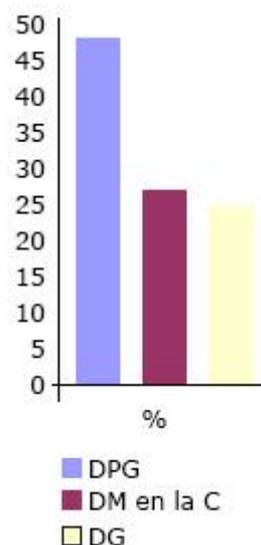


Fig. 1- Distribución de mujeres diabéticas, según el momento de diagnóstico de la enfermedad.

En 221 (69,9 %) de las mujeres diabéticas estudiadas se observaron morbilidades en el producto de la concepción. La distribución de descendencia saludable o afectada se muestra en la tabla 1.

Tabla 1- Distribución de descendientes saludables o con morbilidades según tipo de diabetes materna

Características de la descendencia	Clasificación de la diabetes mellitus materna, según momento de diagnóstico				Total
	Pregestacional		Durante la captación del embarazo n (%)	Diabetes Gestacional	N (%)
	Tipo 1 N (%)	Tipo 2 N (%)			
Con morbilidades	3 (0,95)	105 (33,2)	61 (19,3)	52 (16,45)	221 (69,9)
Saludables	10 (3,2)	27 (8,6)	26 (8,2)	32 (10,1)	95 (30,1)
Total	13 (4,1)	132 (41,8)	87 (27,5)	84 (26,6)	316 (100)

Entre las morbilidades de la descendencia predominaron los defectos congénitos mayores en el 62,9 % de los casos (139 de 221).

Otras de las afectaciones encontradas incluyeron macrosomía en 34 neonatos; 30 con trastornos metabólicos tales como hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e hiperbilirrubinemia; 21 prematuros (nacimientos entre las 30 y 36 semanas de gestación) y 9 con retardo del crecimiento intrauterino (RCIU).

La mayoría de los defectos congénitos se presentaron en la descendencia de mujeres con diabetes pregestacional Tipo 2 no tratadas previamente o diagnosticadas durante la captación del embarazo. Mientras que entre los hijos afectados de las que padecieron diabetes gestacional predominaron neonatos con peso al nacer superior a los 3500 gramos considerados macrosómicos (tabla 2).

Tabla 2- Morbilidades presentes en la descendencia de los casos estudiados, según momento de diagnóstico de la diabetes

Morbilidades en la descendencia	Momento de diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i>		Total
	Antes o durante captación de embarazo		N (%)
	Pregestacional	Después de la captación Diabetes gestacional	

	Tipo 1 N (%)	Tipo 2 N (%)	Durante la captación del embarazo N (%)	N (%)	
Defectos congénitos mayores	2 (0,9)	87 (39,4)	38 (17,2)	12* (5,4)	139 (62,9)
RCIU	1 (0,5)	5 (2,2)	2 (0,9)	1 (0,5)	9 (4)
Macrosomía	-	1 (0,5)	6 (2,7)	27 se incluyen los 12 con DC,*	34* (15,4)* 22 (10)
Trastornos metabólicos	-	5 (2,2)	12 (5,4)	13 (5,9)	30 (13,6)
Pretérmino	-	7 (3,2)	3 (1,4)	11 (5)	21 (9,5)
Total	3 (1,4)	105 (47,5)	61 (27,6)	52 (23,5)	221 (100)

Los 125 defectos congénitos aislados en la presente investigación, según su etiología, fueron clasificados en 113 casos como disrupciones. Los 12 restantes fueron en recién nacidos macrosómicos cuyas anomalías se clasificaron como deformaciones (figura 2).

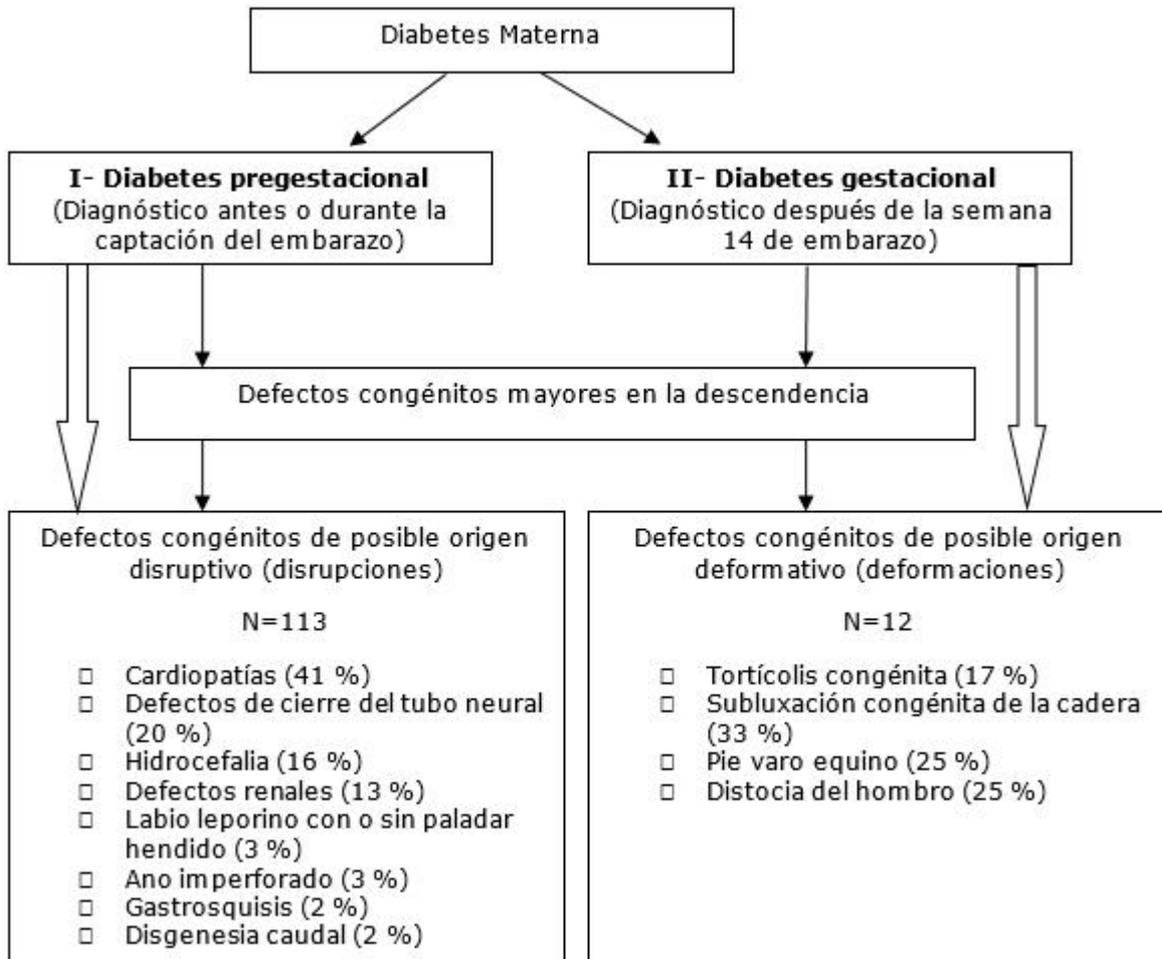


Fig. 2- Defectos congénitos presentes en la descendencia de mujeres diabéticas.

Al calcular el OR de los Grupos I (expuestos) y II (no expuestos) de tener hijos con defectos congénitos mayores, se observó que este riesgo se incrementó 13 veces en las mujeres con diabetes diagnosticada previa o durante la captación de la gestación (Grupo I), con respecto a las que debutaron con la enfermedad durante la segunda mitad de su embarazo (Grupo II), para un OR de 13,88.

Discusión

En esta investigación se encontraron 87 diabéticas diagnosticadas durante el proceso de captación del embarazo (un 27,5 % de los casos estudiados), para las cuales se sugirió un inicio de la enfermedad antes de la fecundación, sustentado en las cifras de hiperglucemia referidas desde una temprana edad gestacional (menos de 12 semanas). La principal limitante para aseverar esta suposición fue la ausencia de un control preconcepcional de sus

cifras de glicemia que permitiera establecer comparaciones y precisar el momento de debut de la enfermedad.

Durante la investigación se indagó sobre el control preconcepcional de la diabetes y se constató que las mujeres con diabetes Tipo I que refirieron en el 77 % de los casos (10 de 13) un estricto control metabólico de su enfermedad en la etapa previa a la gestación y durante todo el embarazo, tuvieron descendientes saludables.

El predominio de descendientes afectados de madres diabéticas alertó sobre el efecto adverso de la diabetes en el desarrollo embrionario.

Los trastornos hiperglucémicos entre la 4ta y la 8va semana de gestación son clasificados dentro de las causas más frecuentes de defectos congénitos.⁽⁴⁾ En esta etapa ocurre la organogénesis y, en la mayoría de los casos, la mujer no ha advertido aún su embarazo ni ha iniciado acciones de cuidado/alimentación que podrían disminuir el efecto teratogénico de niveles elevados de glucosa en la sangre materna, que producen alteraciones del endotelio vascular y del calibre de los vasos, lo cual conduce a la constricción arteriolar y el vasoespasmio. Esto ejerce un efecto nocivo sobre dichos capilares sanguíneos, deteriorando la circulación y la pared vascular, por lo que frecuentemente se asocia con anomalías de origen disruptivo.⁽¹⁰⁾

En contraste con la afirmación anterior, la DG no se refiere como causa frecuente de defectos congénitos en la descendencia de gestantes diabéticas, ya que la aparición de este tipo de diabetes es posterior a la embriogénesis. La fisiopatología de la DG está relacionada con hormonas placentarias como la somatotropina coriónica placentaria, prolactina, cortisol y glucagón, que tienen efecto antagonista a la acción de la insulina, lo cual disminuye la tolerancia a la glucosa e incrementa la resistencia a esta hormona, por eso se dice que el embarazo es un estado diabetogénico *per se*.⁽¹²⁾ En Cuba, este tipo de diabetes es diagnosticada mediante la pesquisa realizada a todas las embarazadas, con protocolos médicos de seguimiento y tratamiento, efectivos para garantizar el control de la hiperglicemia y disminuir así el riesgo de afecciones fetales.⁽¹³⁾ En los resultados de la presente investigación se hace patente la efectividad de esta atención al observar el predominio de descendientes saludables entre las pacientes con diabetes gestacional.

En el año 2014, *Ríos-Martínez* y otros⁽¹³⁾ plantearon que las mujeres diagnosticadas con DG tienen una mayor probabilidad de presentar complicaciones en su descendencia, tales como macrosomía, hiperglucemia fetal e hiperinsulinemia fetal. La macrosomía que ocurre en el último trimestre de la gestación se ha explicado por la transferencia placentaria de mayor cantidad de glucosa y otros nutrientes, que aceleran la maduración secretora de los islotes

fetales y provocan hiperinsulinismo fetal, lo que aumenta el potencial anabólico en el feto unido a hipoglicemia neonatal.⁽¹²⁾

Los resultados del presente estudio, donde las morbilidades más frecuentes encontradas en la descendencia de mujeres con diabetes pregestacional fueron defectos congénitos mayores de posible origen disruptivo coinciden con lo reportado en la literatura. Mientras que las afecciones predominantes en los hijos de mujeres con diabetes gestacional, versaron sobre un elevado peso fetal con deformidades, debidas a la acción de fuerzas mecánicas inusuales sobre tejidos bien formados y a la limitación de movimientos intraútero. En ocho de los neonatos con deformaciones, estos defectos fueron evolutivamente reversibles y estuvieron relacionados con compresiones por la macrosomía fetal. Solo cuatro de estos casos, a pesar de no ser alteraciones incompatibles con la vida, requirieron de cirugía en períodos pediátricos para mejorar su calidad de vida. En 63 de los recién nacidos hijos de las participantes se observaron más de una alteración coexistentes.

En el 2019, *Padrón-Aguilera* y otros⁽⁴⁾ plantearon resultados similares al observar que los defectos al nacer son más comunes en hijos de madres con diabetes pregestacional. La DG, al desarrollarse después de las 20 semanas, tiene como principal complicación la macrosomía fetal.

De los 139 defectos congénitos descritos, 125 estaban clasificados como aislados y en 14 casos se observaron defectos múltiples. Estos últimos, a predominio de la trisomía 21 o síndrome Down (10 casos), una Trisomía 13, una Trisomía 18 y una posible asociación VACTERL.

La edad materna avanzada es un factor de riesgo predisponente no solo para la diabetes gestacional, sino también para la ocurrencia de trisomías libres originadas por no disyunción de los cromosomas involucrados, debido a células detenidas por un período de tiempo prolongado en la profase de la meiosis I de la ovogénesis. Siendo así, resulta probable que en una gestante con más de 35 años confluyan ambos eventos, como se evidenció entre los casos estudiados, aun cuando desde el punto de vista etiológico no están relacionados. Estos elementos serían factores confusores a la hora de estimar riesgo de ocurrencia de anomalías fetales en la descendencia de mujeres con edades maternas avanzadas. No obstante, se consideró pertinente no desestimar los 14 casos de defectos múltiples descritos en esta investigación porque la presencia de cifras elevadas de glicemia desde estadios tempranos de la gestación tiene un efecto teratogénico, que pudo interactuar con otros factores de riesgo e incrementar la severidad de las anomalías encontradas, en su mayoría (12 de 14) con un diagnóstico prenatal citogenético positivo, condicionado por una edad materna avanzada,

cuyo resultado respaldó la decisión de la pareja para la terminación voluntaria de estos embarazos.

La presencia de hijos saludables en mujeres con diabetes Tipo 1, con estricto control metabólico de la enfermedad previo y durante la gestación, indica que el riesgo de presentar afecciones en la descendencia de madres diabéticas disminuye cuando se realiza el adecuado control preconcepcional y gestacional de la enfermedad, tal como muestra un estudio realizado por *Álvarez* y otros en 2020.⁽¹⁰⁾ Por tanto, se debe continuar promoviendo el control preconcepcional de la diabetes como vía más eficiente para la prevención primaria de defectos congénitos y otras morbilidades en hijos de mujeres afectadas con diabetes mellitus.^(15,16,17)

Disímiles científicos registran entre las morbilidades presentes en hijos de madres diabéticas, resultados similares a los obtenidos en esta investigación, donde predominaron los defectos congénitos;⁽¹⁴⁾ sin embargo, la frecuencia total de estas anomalías en este trabajo (44 %) es superior a la referida en la literatura (5 a 12 %).^(3, 4, 8,13) Para emitir un juicio valorativo al respecto, se consideró que este incremento pudo estar relacionado con un subdiagnóstico de diabetes pregestacional en más de la mitad de las participantes, lo que conllevó al inicio del embarazo sin un control de la enfermedad.

Es importante ampliar la visión relacionada a los perjuicios que ocasiona la presencia de defectos congénitos mayores en la descendencia de mujeres diabéticas. La identificación prenatal del defecto conduce, en muchas ocasiones, a la terminación voluntaria de la gestación, proceder invasivo que puede propiciar complicaciones maternas y un mayor costo al sistema de salud. En este estudio, el 81,3 % (113 de 139) de los defectos congénitos mayores fueron motivo de terminaciones voluntarias de embarazos y 26 recién nacidos presentaron estas anomalías. Tres de estos recién nacidos hijos de madres con diabetes pregestacional fallecieron antes del primer año de vida por presentar defectos congénitos mayores muy severos. Otros dos neonatos con RCIU fallecieron por no superar complicaciones respiratorias consecuencias de su inmadurez fetal. Entonces, ocasionaron mortalidad antes del primer año de vida cinco descendientes.

Las 113 terminaciones voluntarias de embarazo ocurrieron en mujeres con cifras de hiperglicemia en el período inicial de la gestación. Un valor de OR = 13,88 evidenció el incremento del riesgo para tener descendencia con defectos congénitos de 13 veces en las mujeres con diabetes diagnosticada previa o durante la captación de la gestación (Grupo I), con respecto a las que debutaron con la enfermedad durante la segunda mitad de su embarazo (Grupo II).

Estudios realizados acerca de los efectos de la diabetes sobre el producto de la concepción coinciden en cuanto al mayor riesgo para la ocurrencia de defectos congénitos en los casos de diabetes materna pregestacional con respecto a la gestacional;^(18,19,20,21) lo que puede estar relacionado con una elevación de la glucemia materna durante la morfogénesis temprana, que implica interacciones que afectan el complejo proceso de proliferación, especialización y movimientos celulares bajo el estricto control de factores de transcripción y con concentraciones específicas de determinados morfógenos.

En conclusión, alrededor de 70 de cada 100 mujeres diabéticas presentan morbilidades en su descendencia. Si la diabetes materna no es controlada antes de la concepción, estas morbilidades en sus hijos son predominantemente defectos congénitos con posible origen disruptivo, mientras que la diabetes gestacional se relaciona más con recién nacidos macrosómicos.

Aporte científico

La presente investigación aporta a la comunidad científica una visión diferente del tema, que debe abrir puertas a nuevos estudios en los que se tenga en cuenta la relación causal que existe entre la diabetes pregestacional o gestacional y los defectos congénitos disruptivos o deformativos en la descendencia de mujeres afectadas. Así se logrará perfeccionar la atención preconcepcional ofrecida a las personas diabéticas o con antecedentes familiares de esta enfermedad, con una estimación más acertada del riesgo de ocurrencia o recurrencia de morbilidades en su descendencia.

Referencias bibliográficas

1. Patiño Cossio NN. Recién nacido hijo de madre diabética. Rev. bol. ped. Ene 2008 [acceso 29/07/2020];47(1):60-6. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752008000100013&lng=es
2. Iglesia Moya J, Morilla Salazar RM, Vico Arias P. Recomendaciones, seguimiento y complicaciones de la diabetes gestacional. Paraninfo digital; 2018 [acceso 29/07/2020];XII(28):e108. Disponible en: <http://www.index-f.com/para/n28/e108.php>

3. Nazer Herrera J, García Huidobro M, Cifuentes Ovalle L. Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. Rev. méd. Chile. 2005;133(5):547-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005000500006>
4. Padrón-Aguilera O, Santos-Solí M, Vázquez-Martínez V, Torres-González C, Barberis-Pérez G. Diabetes y malformaciones congénitas. Cienfuegos, 2005-2015. Medisur. 2019 [acceso 29/07/2020];17(5). Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4114>
5. Diabetes and pregnancy. Clinical guidelines 2006. Rev Prog Obstet Ginecolog. 2007;50(2). DOI: [10.1016/S0304-5013\(07\)73182-5](https://doi.org/10.1016/S0304-5013(07)73182-5)
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2020;44(Suppl 1):1-226. DOI: [http://dx.doi.org/10.2337/dc20-S002](https://doi.org/10.2337/dc20-S002)
7. Noda Alonso S. Diabetes Mellitus: comorbilidad a tener en cuenta en tiempos de COVID-19. Sitio oficial del MINSAP; 2021. [acceso 29/07/2020]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/diabetes-mellitus-comorbilidad-a-tener-en-cuenta-en-tiempos-de-covid-19/>
8. Cruz Hernández J, Llopis Krafchenco L, Lang Prieto J, González Calero TM, González Hernández OJ, Ledón Llanes L. Atención al riesgo reproductivo de la mujer con diabetes mellitus en un municipio de la capital de Cuba. Rev Cubana Endocrinol. 2018;29(2). [acceso 30/07/2020]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532018000200003
9. Valdés Ramos E, Blanco Rojas I. Frequency and risk factors associated with appearance of gestational diabetes mellitus. Rev Cubana de Obstetricia y Ginec. 2011; 37(4):502-512. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v37n4/gin07411.pdf>
10. Álvarez Gavilán Y, Lantigua Cruz PA, Benítez Cordero Y, Grenier Pérez O, Collazo Acosta E. Defectos congénitos presentes en la descendencia de mujeres diabéticas, obesas e hipertensas. Revista Cubana de Genética Comunitaria, [S.l.]. 2020;12(1). Disponible en: <http://revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/view/17>
11. Declaración de Helsinki de la AMM- principios éticos para las investigaciones éticas en seres humanos. 2017 [acceso 29/07/2020]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
12. Pando Hernández EY, Miló Valdés CA, Llanio González R, Peña Abraham MM, González Ungo EL. Diabetes gestacional compensada con insulina. Rev estudiantil FCMPR. 2019;15(2). Disponible en: <http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/210/210821010/index.html>

13. Ríos-Martínez W, García-Salazar AM, Ruano-Herrera L, Espinosa-Velasco MJ, Zárata A, Hernández-Valencia M. Complicaciones obstétricas de la diabetes gestacional: criterios de la IADPSG y HAPO. *Perinatol. Reprod. Hum.* 2014 [acceso 29/07/2020];28(1):27-32. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372014000100005&lng=es
14. Basu M, Garg V. Maternal hyperglycemia and fetal cardiac development: Clinical impact and underlying mechanisms. *Birth Defects Research.* 2018;1-13.
15. Cruz J, Márquez A, Lang J, Valdés L. Care for pregnant diabetics in Cuba: Achievements and challenges. *MEDICC Review.* 2013 [acceso 29/07/2020];15(3):38-41. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/medicc/v15n3/a09v15n3.pdf>
16. Carrasco Falcón S, Vega Guedes B, Alvarado-Martel D, Wagner AM. Control preconcepcional en la diabetes: factores predisponentes y barreras. *Rev. Endocrinología, Diabetes y Nutrición.* 2018 [acceso 29/07/2020];65(3):164-71. Disponible en: <https://medes.com/publication/128066>
17. Cruz J, Hernández P, Grandía R, Lang J, Isla A, González K. Consideraciones acerca de la diabetes mellitus durante el embarazo. *Rev Cubana Endocrinol.* 2015 [acceso 29/07/2020];26(1):47-65. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532015000100005
18. Engineer A, Saiyin T, Greco ER, Feng Q. Say NO to ROS: Their roles in embryonic heart development and pathogenesis of congenital heart defects in maternal diabetes. *Antioxidants.* 2019 [acceso 29/07/2020];8(10):436. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6826639/>
19. Loeken MR. Mechanisms of Congenital Malformations in Pregnancies with Pre-existing Diabetes. *Current diabetes reports.* 2020;20(10):1-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32918152/>
20. Basu M, Zhu JY, LaHaye S, Majumdar U, Jiao K, Han Z, *et al.* Epigenetic mechanisms underlying maternal diabetes-associated risk of congenital heart disease. *JCI insight.* 2017 [acceso 29/07/2020];2(20). Disponible en: <https://insight.jci.org/articles/view/95085>
21. Tsai PJS, Yamauchi Y, Riel JM, Ward MA. Pregnancy environment, and not preconception, leads to fetal growth restriction and congenital abnormalities associated with diabetes. *Scientific reports.* 2020 [acceso 29/07/2020];10(1):1-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32703993/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Yudelmis Álvarez Gavilán, Paulina Araceli Lantigua Cruz.

Curación de datos: Yudelmis Álvarez Gavilán, Ariel Medina Concepción, Elkin Toro Gutiérrez.

Análisis formal: Yudelmis Álvarez Gavilán, Ariel Medina Concepción.

Adquisición de fondos: Yudelmis Álvarez Gavilán, Paulina Araceli Lantigua Cruz, Elkin Toro Gutiérrez.

Investigación: Yudelmis Álvarez Gavilán, Paulina Araceli Lantigua Cruz.

Metodología: Yudelmis Álvarez Gavilán, Paulina Araceli Lantigua Cruz.

Administración del proyecto: Yudelmis Álvarez Gavilán.

Recursos: Yudelmis Álvarez Gavilán, Paulina Araceli Lantigua Cruz, Elkin Toro Gutiérrez.

Supervisión: Yudelmis Álvarez Gavilán, Paulina Araceli Lantigua Cruz.

Validación: Yudelmis Álvarez Gavilán, Paulina Araceli Lantigua Cruz.

Visualización: Yudelmis Álvarez Gavilán, Ariel Medina Concepción.

Redacción-borrador original: Yudelmis Álvarez Gavilán, Paulina Araceli Lantigua Cruz.

Redacción-revisión y edición: Yudelmis Álvarez Gavilán, Paulina Araceli Lantigua Cruz.