



PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA BACTERIOLOGÍA

TRABAJO DE GRADO:

***EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE LA DIABETES PRE-GESTACIONAL Y GESTACIONAL
CON EL DESARROLLO DE DEFECTOS CONGÉNITOS EN NIÑOS NACIDOS EN LA CIUDAD DE
BOGOTÁ D.C. DURANTE EL PERIODO DE 2001 a 2019***

A handwritten signature in black ink that reads 'Cathalina Castillo'.

ESTUDIANTE: ANA CATHALINA CASTILLO MORALES

A handwritten signature in black ink that reads 'Diana Cristina Patiño Cuervo'.

DIRECTORA: DIANA CRISTINA PATIÑO CUERVO

A handwritten signature in black ink that reads 'Ignacio M Zarante'.

CODIRECTOR: IGNACIO MANUEL ZARANTE MONTOYA

BOGOTÁ D.C., 15 DE OCTUBRE DE 2021

TRABAJO DE GRADO:

***EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE LA DIABETES PRE-GESTACIONAL Y GESTACIONAL
CON EL DESARROLLO DE DEFECTOS CONGÉNITOS EN NIÑOS NACIDOS EN LA CIUDAD DE
BOGOTÁ D.C. DURANTE EL PERIODO DE 2001 a 2019***



ESTUDIANTE: ANA CATHALINA CASTILLO MORALES



DIRECTORA: DIANA CRISTINA PATIÑO CUERVO

PAR EVALUDOR: KAROL MILDRED PRIETO SARMIENTO

PAR EVALUADOR: JUAN CARLOS PRIETO RIVERA

NOTA DE ADVERTENCIA:

ARTÍCULO 23 RESOLUCIÓN 13 DE JULIO DE 1946

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Sólo velará porque no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y porque las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vean en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”

Gratitudes infinitas a Dios por siempre ser Soporte, Sustento, Valuarte y Fortaleza, por darme los conocimientos, los talentos y las capacidades para desarrollar y culminar este trabajo, cuyo éxito y triunfo se Lo Dedico a Él.

En segundo lugar a la Iglesia de Dios Ministerial de Jesucristo Internacional y a la Doctora María Luisa Piraquive por ser pilar, Madre espiritual, Fundamento de mi Vida y Escuela y Universidad de Aprendizaje para la Vida y Ser Camino hacia Dios.

Asimismo agradecimientos a mi querida familia quienes han me han apoyado y orientado a lo largo de todo el proceso académico.

En tercer lugar a Juventudes MIRA Usaquéen por ser instrumentos de Dios en su mano para brindar aliciente, ejemplo, ánimo, alegrías, esperanza y enseñanzas numerosas en todos los momentos.

A la Pontificia Universidad Javeriana por ser Fuente de conocimiento y formación en todos los ámbitos de mi vida, y por infundir la autonomía, el criterio, la coherencia y el placer de aprender conocimiento científico.

Ana Cathalina Castillo Morales

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN	7
2. INTRODUCCIÓN	8
3. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
4. MARCO TEÓRICO Y REFERENTES CONCEPTUALES	10
4.1. Definición y clasificación de defectos congénitos	10
4.2. Epidemiología de los defectos congénitos a nivel nacional e internacional	11
4.3. Diabetes gestacional	13
4.3.1. Clasificación según la Asociación Americana de Diabetes	13
4.3.2. Epidemiología de la DMG	14
4.3.3. Etiología y factores de riesgo de la DMG	14
4.3.4. Fisiopatología de la Diabetes gestacional	15
4.3.5. Diagnóstico de la Diabetes gestacional según criterios ADA	18
4.4. Agentes teratogénicos o fetotóxicos	18
4.4.1. Mecanismos de teratogenicidad en embriopatía diabética	21
4.5. Diabetes y gestación	22
4.5.1. Alteraciones a corto plazo en hijos de madres diabéticas	22
4.5.1.1. DMG y Defectos congénitos	22
4.5.1.2. Alteraciones en hijos de madres diabéticas en la vida adulta	23
5. OBJETIVOS: GENERAL Y ESPECÍFICOS	23
5.1. General:	24
5.2. Específicos:	24
6. METODOLOGÍA	24
6.1. Tipo de estudio	24
6.2. Diseño de investigación	24
6.3. Muestra de estudio	24
6.4. Variables de estudio	24
6.5. Estadística descriptiva	25
7. RESULTADOS	26
7.1. Variables cualitativas base de datos en general	26
7.2. Variables cuantitativas base de datos en general	30
7.3. Variables cualitativas: Diabetes	31

7.4.	Variables cualitativas: DMPG	36
7.5.	Variables cuantitativas: DMPG	42
7.6.	Análisis de variables cuantitativas: DMG	43
7.7.	Variables cuantitativas: DMG	48
7.8.	Comparación de factores de riesgo entre casos y controles	48
8.	DISCUSIÓN	49
9.	CONCLUSIONES	56
10.	RECOMENDACIONES	57
11.	REFERENCIAS	58
12.	ANEXOS:	63
12.1.	Glosario de Defectos congénitos:	63
12.2.	Pruebas F y T: Diabetes	69
12.3.	Pruebas F y T: DMPG	72
12.4.	Pruebas F y T: DMG	75

1. RESUMEN

En el presente estudio de corte descriptivo retrospectivo, caso control, se planteó el objetivo de determinar la asociación entre Diabetes gestacional o pre-gestacional con el desarrollo de malformaciones congénitas en recién nacidos de la ciudad de Bogotá D.C. estudiados en el periodo comprendido entre 2001 a 2019. Para ello, se seleccionó una base de datos anonimizada del Programa de Vigilancia y Seguimiento de niños con Defectos Congénitos de la Ciudad de Bogotá, D.C, con aproximadamente 600.000 nacimientos, de la cual se determinaron los casos y controles, así como las variables a estudiar, cualitativas, tipo de parto, sexo del recién nacido, ciudad de reporte del nacimiento, signos y síntomas asociados al embarazo, comorbilidades presentadas además de diabetes, tipo de medicamento para tratamiento de la diabetes y el consumo o no de alcohol o cigarrillo; y cuantitativas, talla de gestante, peso de gestante al inicio y al final de la gestación y peso del recién nacido.

Respecto al análisis estadístico, el análisis cualitativo se realizó mediante la herramienta de 'Tablas dinámicas' de Excel 2016, y el cuantitativo mediante la herramienta estadística 'Estadística descriptiva' del mismo programa; asimismo, con el fin de determinar si hay diferencia estadísticamente significativa entre la media y por ende clínicamente significativa de los pesos de recién nacidos, pesos maternos al inicio y al final del embarazo de las poblaciones de 'casos' y 'controles', se calculó primeramente la Prueba F para varianzas de dos muestras para conocer si la varianza de la población 'casos' es igual a la varianza de la población 'controles' en cada variable. Dependiendo de su resultado, se realizó la prueba *T student* para varianzas iguales o desiguales.

Ahora bien, con el fin de determinar si hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de frecuencias de la presencia de malformaciones congénitas en hijos de madres sanas y en hijos de madres con DMPG y gestacional, se realizó una prueba de Chi cuadrado. Con ese fin se realizaron tablas de contingencia 2 x 2 no estratificadas en las que se evalúa la influencia de una variable independiente en el desarrollo u ocurrencia de una variable dependiente.

En este sentido, en el presente estudio se encontró y confirmó la asociación estadísticamente significativa entre Diabetes gestacional o pre-gestacional y el desarrollo de malformaciones congénitas, descrito previamente en la literatura científica. Sin embargo, aunque el peso en gestantes con DMG es congruente con lo presentado en la literatura, no hubo diferencia significativa entre los pesos de gestantes con diabetes en controles en comparación con casos. Así también, los efectos del cigarrillo redundan en afectación en la producción de insulina y por ende en los niveles de glicemia, ejerciendo un efecto sinérgico con la embriopatía diabética y por ende en el desarrollo de malformaciones congénitas. En el caso del consumo de alcohol, no se concluyó asociación entre éste y el desarrollo de malformaciones congénitas. Las malformaciones presentes en hijos de estas madres se atribuyen entonces principalmente a la embriopatía diabética.

2. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido que las anomalías congénitas se encuentran dentro de las primeras causas de morbilidad infantil, enfermedad crónica, y discapacidad (1,2). Específicamente en Suramérica, las malformaciones congénitas más frecuentes son las alteraciones cardíacas, defectos del cierre del tubo neural, síndrome de Down, labio o paladar hendido, y defectos de pared abdominal (2).

A nivel nacional, las malformaciones congénitas han adquirido gran relevancia como causa de morbilidad en menores de un año, presentándose en una mayor proporción con respecto a otras etiologías como la enfermedad diarreica aguda, infecciones respiratorias agudas y otras enfermedades transmisibles (2). Las malformaciones más frecuentes fueron aquellas asociadas al sistema osteomuscular, en particular en miembros inferiores y superiores (2). Ahora bien, en la ciudad de Bogotá D.C. se ha asociado la presencia de defectos congénitos con compromiso auditivo y visual con prematuridad, y con edad materna aumentada (3). Asimismo, se han encontrado anomalías del sistema nervioso central (SNC), donde las malformaciones más frecuentes fueron hidrocefalia, microcefalia y defectos del tubo neural (DTN) (4).

En este contexto, actualmente en el mundo, a través de instituciones de salud pública como la OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS); y en el país, a través de programas de vigilancia epidemiológica como el Programa de prevención y vigilancia de enfermedades raras y defectos congénitos (PREVERDEC), se han realizado esfuerzos para priorizar la vigilancia de defectos congénitos, así como su prevención y cuidado (5). Todo con el fin de crear conciencia sobre la importancia de los defectos congénitos, planificando la implementación de políticas y programas que tengan como propósito reducir la morbilidad asociada a estos eventos en salud (5). De manera particular, dada la alta incidencia de Diabetes gestacional (15,8% de nacidos vivos producto de embarazos hiperglicémicos, donde el 83,6% fue debido a Diabetes mellitus gestacional (6)), y por tanto, la alta posibilidad de generación de defectos congénitos, se hace imperioso determinar la asociación entre Diabetes mellitus gestacional (DMG) o pre-gestacional (DMPG) con el desarrollo de malformaciones congénitas en recién nacidos con el fin de priorizar la vigilancia epidemiológica de estos embarazos. Cabe aclarar que la DMG tiene diagnóstico durante el embarazo, y la DMPG antes del embarazo.

Acorde con lo anteriormente dicho, el presente Trabajo de grado tiene como objetivo llenar vacíos del conocimiento relativos al área de estudio DMPG, Diabetes mellitus (DM) y Defectos congénitos (DC) en el marco del proyecto titulado: Programa de Vigilancia y Seguimiento de niños con defectos congénitos de la ciudad de Bogotá D.C, al ampliar y enriquecer información científica y epidemiológica relacionada con este tema, publicada a nivel nacional.

Para ese fin, en primera instancia se realizó una búsqueda bibliográfica asociada a defectos congénitos y Diabetes gestacional en el mundo y en Colombia. Posteriormente, se realizó limpieza de datos de una Base anonimizada del Proyecto de investigación interinstitucional titulado: Programa de Vigilancia y Seguimiento de niños con Defectos Congénitos de la Ciudad de Bogotá, D.C, con aproximadamente 600.000 nacimientos de donde se seleccionan casos y controles, y se realizó análisis estadístico de variables escogidas. Finalmente, se realizó discusión de resultados obtenidos asociándolos con lo publicado en la literatura científica en el mundo y en Colombia con respecto a la asociación de los Defectos congénitos y Diabetes gestacional.

Para concluir, el presente Trabajo de grado pretende ampliar el repositorio de información epidemiológica disponible y actualizarla con respecto a la asociación del desarrollo de Defectos congénitos y DMG, con el fin de aportar a la generación de políticas de salud pública que busquen disminuir la morbilidad por Defectos congénitos asociados DMG en el país.

3. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial, la OMS reporta que 303.000 recién nacidos fallecen durante las primeras cuatro semanas de vida a causa de anomalías congénitas. De igual manera, los trastornos congénitos graves más frecuentes son las malformaciones cardíacas, los defectos del tubo neural (DTN), y el Síndrome de Down. Asimismo, aproximadamente 3,3 millones de niños menores de 5 años fallecen por anomalías congénitas, y 3,2 millones de los que sobreviven lo hacen con discapacidad permanente de por vida. En ese sentido, se ha establecido que las anomalías congénitas se encuentran dentro de las primeras causas de morbilidad infantil, enfermedad crónica, y discapacidad (1,2). Específicamente en Suramérica, las malformaciones congénitas más frecuentes son las alteraciones cardíacas, defectos del cierre del tubo neural, síndrome de Down, labio o paladar hendido, y defectos de pared abdominal (2).

De manera análoga, a nivel nacional las malformaciones congénitas han adquirido gran relevancia a causa de morbilidad en menores de un año, presentándose en una mayor proporción con respecto a otras etiologías como la enfermedad diarreica aguda, infecciones respiratorias agudas y otras enfermedades transmisibles (2). Así, por ejemplo, en Colombia, según cifras del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), durante el año 2020 hubo 2.096 muertes causadas por malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas. De ellas, 1.725 ocurrieron en menores de 5 años, y el 92,05% de éstas, durante el primer año de vida. Las malformaciones más frecuentes fueron aquellas asociadas al sistema osteomuscular, en particular en miembros inferiores y superiores. Dentro de las malformaciones musculares, la gastrosquisis fue el diagnóstico más frecuente (2).

En particular, en la ciudad de Bogotá D.C., según Manotas y colaboradores, de 402.657 nacimientos revisados entre 2002 a 2016, se asoció la presencia de defectos congénitos con compromiso auditivo y visual en recién nacidos con prematuridad, hijos de madres de edad materna avanzada (3). Asimismo, en un estudio realizado por García y colaboradores, se encontraron 924 anomalías del sistema nervioso central (SNC) en donde las malformaciones más frecuentes fueron hidrocefalia, microcefalia y defectos del tubo neural (4).

Dicho lo anterior cabe mencionar, que dentro de la etiología de defectos congénitos se halla la diabetes mellitus. La DMG o DMPG es una enfermedad metabólica que puede desencadenar el de malformaciones congénitas al tener efectos teratogénicos durante la organogénesis fetal. Las anomalías más frecuentemente asociadas a esta patología son: DTN (espinas bífidas, anencefalia, encefalocele y holoprosencefalia) y defectos del sistema cardiovascular (7). Los defectos congénitos asociados con DMG se generan principalmente antes de la séptima semana de gestación y se relacionan con pobre control glicémico materno (7).

En este contexto, la OMS ha destacado la importancia de fortalecer y mejorar programas gubernamentales de vigilancia epidemiológica de defectos congénitos en Latinoamérica, con el fin de establecer políticas públicas que propendan por reducir la mortalidad y morbilidad de la población infantil ocasionadas por defectos congénitos, contribuyendo al mejoramiento de la calidad de vida del paciente y su familia y la atención en salud de esta población (5).

Así mismo, la OPS ha emitido resoluciones que instan a los países de Latinoamérica y el Caribe adscritos a la OMS a mejorar la vigilancia epidemiológica y las estrategias de prevención de defectos congénitos, facilitando el acceso a servicios médicos de calidad y mejorando el rol de la sociedad civil en la defensa de una mejor calidad de vida para la población que vive con defectos congénitos (5). En concreto, la OPS otorga especial importancia a la expansión y mejoramiento, haciendo especial énfasis en defectos congénitos. Para ello, se sugiere la realización de estudios de prevalencia de comorbilidades asociadas al desarrollo de DC en hijos de mujeres en edad fértil (5). Además, la OPS recalca la necesidad de implementar mecanismos de cribado estandarizados, promover el apoyo entre laboratorios de diagnóstico a nivel regional y nacional y finalmente mejorar la operatividad de los mecanismos de tamizaje de recién nacidos con el fin de mejorar su cobertura (5). En definitiva, pormenorizando esfuerzos que apuntan al mejoramiento de la atención, prevención y calidad de vida de pacientes con defectos congénitos o en riesgo, a partir de Sistemas de vigilancia epidemiológica efectivos.

Ahora bien, en Colombia no solo se han adoptado las recomendaciones de la OPS sobre la materia, sino que a su vez, como país miembro de la OMS, ha asumido dar cumplimiento a los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) a 2030, entre los cuales está el Objetivo 3 sobre “*Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades*” que contempla dentro de sus metas: “*Acabar con las muertes prevenibles de menores de 5 años y que pretende reducir la mortalidad neonatal al menos a 12 por cada 1000 nacidos vivos y la mortalidad de niños menores de 5 años*” (8).

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente mencionado, la pertinencia del presente Trabajo de grado radica en que se alinea con las recomendaciones de la OMS y la OPS en materia del mejoramiento de sistemas de vigilancia epidemiológica asociado a la realización de estudios de prevalencia y tiene como propósito ampliar la información epidemiológica nacional actual sobre defectos congénitos asociados a DMG, la cual es muy limitada. Asimismo, cabe resaltar que ahondará en la siguiente pregunta: ¿Existe algún tipo de asociación entre Diabetes gestacional o pre-gestacional con el desarrollo de malformaciones congénitas en recién nacidos de la ciudad de Bogotá D.C. estudiados en el periodo comprendido entre los años 2001 a 2019?

Por tanto, y en consonancia con los resultados esperados del desarrollo del presente Trabajo de grado, es necesario información epidemiológica al día y representativa de la realidad del país respecto a factores de riesgo maternos asociados a diabetes gestacional y al desarrollo de defectos congénitos, así como sobre defectos congénitos más prevalentes en hijos de madres diabéticas en Colombia. Lo anterior, con el fin de lograr el planteamiento, planificación y ejecución de políticas públicas acertadas y efectivas para reducir la mortalidad de la población infantil por causa de defectos congénitos. Así, por ejemplo, si se realiza control de los factores de riesgo maternos para el desarrollo de DMG (que puede llevar al desarrollo de defectos congénitos), mediante estrategias específicas centradas en la vigilancia de estos aspectos, en particular dentro de los mencionados programas de vigilancia, así también podría impactarse positivamente en la reducción de la morbimortalidad por defectos congénitos en la población infantil (5).

Así mismo, es importante también considerar que la información actualizada respecto a defectos congénitos sea relevante para un oportuno estudio y diagnóstico de estas patologías en hijos de gestantes con DMG o DMPG; con el fin en primera instancia de dar tratamiento oportuno a la madre y su hijo y en segundo lugar para reducir costos al sistema de salud colombiano por concepto del manejo de estas patologías.

4. MARCO TEÓRICO Y REFERENTES CONCEPTUALES

Para introducir esta sección, cabe destacar que el desarrollo de este proyecto contribuirá a ampliar la información epidemiológica disponible acerca de los Defectos congénitos asociados a DMG en Colombia, particularmente en la ciudad de Bogotá D.C., pues además de describir la ocurrencia y las variables demográficas de Diabetes gestacional o pre-gestacional entre gestantes de la ciudad de Bogotá D.C. y de evaluar la asociación existente entre malformaciones congénitas y Diabetes gestacional o pre-gestacional en los casos y controles establecidos en el estudio, se realiza búsqueda de literatura científica relevante y actual acerca de DC y DMG, que se sintetiza a continuación.

4.1. Definición y clasificación de defectos congénitos

Los DC son cualquier anomalía que afecta la estructura o el funcionamiento de un sistema corporal, presentes desde el nacimiento. Son cambios permanentes ocurridos durante la vida intrauterina en el primer trimestre, producidos por una anomalía intrínseca del desarrollo de alguna estructura del cuerpo. Pueden generarse por errores en la proliferación celular, en la diferenciación, migración, o incluso en la programación de la muerte celular y en la comunicación intercelular. Su diagnóstico puede hacerse desde el nacimiento o luego, durante la niñez o la adultez (9,10).

Los defectos congénitos se pueden clasificar de acuerdo con su severidad, si ocurren al azar o en asociación con otros defectos congénitos en un patrón específico (10,11).

De acuerdo con su severidad, se clasifican en anomalías mayores y anomalías menores. Las anomalías mayores son aquellas que de no ser corregidas comprometerán significativamente el funcionamiento corporal normal o reducirán la expectativa de vida, y por tanto requieren atención quirúrgica y médica (10,11). Algunas anomalías mayores pueden no ser evidentes desde el nacimiento y solo se presentan como alteraciones funcionales un poco más tarde del nacimiento, por ejemplo los defectos cardíacos congénitos, anencefalia, gastrosquisis, labio leporino/paladar hendido, meningomielocele, entre otros (11). Por otra parte, las anomalías menores no revisten mayor importancia médica y no comprometen seriamente la forma o funcionalidad corporal (10,11). Alrededor del 75% de los recién nacidos con anomalías menores presenta una sola alteración aislada y el 25% más de una anomalía mayor. Las anomalías menores por lo general son aisladas y se presentan en familias, con un patrón de herencia autosómico dominante (10,11).

Por otra parte, también se clasifican en anomalías aisladas o múltiples. Las primeras afectan solamente una parte del cuerpo, esto es, el defecto es localizado y el resto del desarrollo embriológico es normal, clínicamente se observa un solo defecto bien sea mayor o menor. No implica compromiso serio corporal o intelectual (10). Por su parte, las anomalías múltiples pueden asociar 2 anomalías mayores con otras menores, pueden ocurrir al azar o presentar patrones específicos. A su vez, pueden clasificarse en malformación, deformación, trastorno, displasia, síndrome, relación y secuencia (11). A continuación, se presenta la definición de cada uno de los términos relacionados con las anomalías congénitas, algunos de estos mencionados previamente (Tabla 1).

Tabla 1.

Clasificación de Anomalías múltiples (11)	
Anomalía	Concepto
Malformación	Defecto morfológico de un órgano o región más grande del cuerpo resultado de un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal. En términos sencillos, un defecto primario.
Deformación	Alteración de la forma o estructura secundaria a fuerzas biomecánicas que distorsionan una estructura que de otra manera se desarrolla con normalidad. En términos sencillos, un defecto secundario.
Trastorno	Defecto estructural que resulta de la lesión extrínseca a un proceso originalmente normal del desarrollo.
Displasia	Anomalía en la organización o diferenciación de las células dentro de un tipo de tejido específico, que produce cambios estructurales clínicamente aparentes.
Síndrome	Patrón reconocible de anomalías que se considera de una causa específica.
Relación	Integración no aleatoria, estadísticamente significativa de múltiples anomalías para las que no se ha descrito ninguna causa específica.
Patrón	Patrón de múltiples anomalías derivadas de una sola alteración seguida por una cascada de efectos secundarios.

4.2. Epidemiología de los defectos congénitos a nivel nacional e internacional

La prevalencia al nacimiento de los defectos congénitos por factores genéticos es similar tanto en países de altos ingresos como en países de medios o bajos ingresos. En particular, los defectos congénitos de mayor prevalencia en países de medios a bajos ingresos son: alteraciones de la hemoglobina, deficiencia de glucosa 6 fosfato, albinismo óculo-cutáneo, Síndrome de Down, y defectos del tubo neural. Asimismo, la prevalencia de defectos congénitos al nacimiento es 20% superior en estos países que en aquellos de altos ingresos (12).

En particular, en un estudio europeo que recolectó información de 18 registros de la Asociación Europea de Vigilancia de Defectos Congénitos (EUROCAT) de base poblacional, sobre anomalías congénitas entre 1990 a 2005 y encontró que los defectos congénitos con un alto grado de asociación con diabetes gestacional eran los defectos del tubo neural, y defectos del Sistema cardiovascular (SCV) (específicamente en la comunicación interauricular), estos últimos reportando una frecuencia 2,2 veces mayor en comparación con otros defectos congénitos. Por el contrario, las anomalías congénitas con el menor grado de asociación con DMG son defectos

A nivel distrital en la ciudad de Bogotá D.C., y teniendo en cuenta que las cardiopatías congénitas están entre los defectos congénitos más prevalentes ocasionados por diabetes gestacional, según un estudio realizado por Tassinari y colaboradores en 2018 en la ciudad, la prevalencia de cardiopatías congénitas fue del 15,1 por cada 10.000 recién nacidos. De los nacidos con defectos congénitos durante el periodo analizado, 397 cardiopatías fueron aisladas (no asociada a otra malformación congénita), 142 se asociaron a otras malformaciones extracardiacas y 74 se consideraron complejas (concomitante con otra malformación cardiaca) (15).

4.3. Diabetes gestacional

4.3.1. Clasificación según la Asociación Americana de Diabetes

La diabetes es una condición resultante del desequilibrio en el metabolismo de los carbohidratos. Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) se puede clasificar en Diabetes mellitus Tipo 1 (DM1), Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), Diabetes por otras causas como síndrome de diabetes monogénica, enfermedades del páncreas exocrino, entre otras condiciones, y Diabetes mellitus gestacional (DMG) y pregestacional (DMPG) (12).

La DM1 puede ser idiopática o incluso asociarse a destrucción autoinmune de las células β pancreáticas que conlleva a la ausencia de la producción de insulina. Este tipo de DM incluye, en su fase final de la destrucción autoinmune denominada insulinitis, la producción de autoanticuerpos dirigidos contra: la insulina (IAA), la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), el transportador de Zinc 8 (anti-ZnT8), y la tirosina fosfatasa (IA-2). Esta patología es resultante de la interacción entre factores ambientales y genéticos (asociación con moléculas específicas HLA, HLA-DQ y HLA-DR (16)), y es la forma de diabetes más común en niños y adolescentes (denominada DM1a), aunque también puede observarse en menor proporción en población adulta mayor en la 8va y 9na década de la vida. Las manifestaciones clínicas más comunes de la DM1 son: hiperglicemia, pérdida de peso importante, fatiga, polifagia, poliuria y polidipsia. El tratamiento usual es la insulina. En el caso de la DM1 idiopática, hay insulopenia persistente sin evidencia de autoinmunidad (denominada DM1b), lo que ocurre en una menor proporción de casos. Para el diagnóstico de DM1a, es necesario contar con resultados positivos para los autoanticuerpos antes mencionados, así como síntomas característicos de la patología e hiperglicemia confirmada por laboratorio, según criterios ADA(12,17).

La DM2 resulta de la combinación de disminución progresiva de la secreción de insulina, resistencia periférica a ésta, insuficiencia pancreática y producción hepática aumentada de glucosa. Corresponde al 90% de los casos de diabetes mellitus, principalmente en mayores de 40 años, y puede cursar con obesidad en la región abdominal, dislipidemia, infarto al miocardio, entre otras condiciones, e hiperglicemia que aumenta gradualmente, lo que hace que en estadios iniciales de la enfermedad sea una condición subclínica. El riesgo de cursar con DM2 incrementa con la edad, el aumento del índice de masa corporal (IMC) y la falta de actividad física. Su incidencia aumenta cuando existen condiciones de base como hipertensión, dislipidemia, mujeres con síndrome de ovario poliquístico, en ciertos grupos raciales, y ante historiales familiares previos de diabetes mellitus. Según ADA se diagnostica prediabetes y diabetes cuando se cumple alguno de los siguientes criterios enunciados en la siguiente tabla (Tabla 2) (12,17).

Tabla 2.

Criterios ADA año 2021, para el diagnóstico de la DM (16)	
1	Glicemia en ayuno ≥ 126 mg/dL. Ayuno definido como no consumo de alimentos durante al menos 8 horas.
2	Glicemia a las 2 horas en Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG) ≥ 200 mg/dL. Prueba elaborada según parámetros de la Organización Mundial de la Salud OMS con carga de glucosa oral equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.
3	Hemoglobina glucosilada $\geq 6,5\%$.
4	En paciente con síntomas clásicos de DM como hiperglicemia o crisis hiperglicémicas, glicemia al azar ≥ 200 mg/dL.

La DMG se define como intolerancia a los carbohidratos de gravedad variable con inicio o que sea diagnosticada durante el embarazo. Cuando se controla efectivamente mediante un régimen alimenticio particular se reconoce como DMG controlada mediante dieta (A1GDM por sus siglas en inglés); por el contrario, aquella que se regula mediante medicamentos se conoce clínicamente como A2GDM (18). Por otra parte, en muchas ocasiones la DMG que se diagnostica realmente es hiperglicemia e intolerancia a la glucosa preexistentes, presentes desde antes del tiempo de la concepción. En ese sentido, son los controles prenatales los que ponen en evidencia las alteraciones del metabolismo de la glucosa preexistentes en la paciente. De otra parte, la DMG usualmente es indicativa de una disfunción subyacente de las células β pancreáticas, hecho que aumenta el riesgo para la madre de desarrollar DM2 luego del alumbramiento (16). Razón por la cual dichas pacientes tendrán que asistir a controles médicos para evaluar la posibilidad de presentar parámetros indicativos de prediabetes (16). Por otra parte, es importante mencionar que aquellas pacientes con diagnóstico de DM previo a su gestación serán clasificadas con Diabetes mellitus pregestacional (DMPG) (19).

4.3.2. Epidemiología de la DMG

En el mundo, aproximadamente 223 millones de mujeres se encuentran diagnosticadas con diabetes. Se proyecta que para el 2045 la cifra aumente a 343 millones (6). Adicionalmente, para el año 2019, 20,4 millones o 15,8% de los nacimientos alrededor del mundo tuvieron alguna forma de hiperglicemia durante el embarazo. De estos, 84% se debieron a diabetes gestacional, 7,9% se afectó por diabetes diagnosticada antes del embarazo (es decir DMPG), y 8,5% debida a diabetes bien sea tipo 1 ó 2 detectada primeramente durante el embarazo (es decir DMG) (6).

La región con la prevalencia comparativa ajustada por edad más alta es la del Sureste asiático, con un 27%, en comparación con la región del Norte y Este Medio del África, con una prevalencia del 7,5%. Asimismo, de los casos reportados de hiperglicemia durante el embarazo la mayoría (86,8%) fue en países de bajos y medios ingresos en donde el acceso a cuidados prenatales es usualmente limitado (6).

Por otra parte, en cuanto a embarazos en el contexto de hiperglicemia materna, la proporción aumenta rápidamente con la edad, reportándose una mayor prevalencia (37%) entre las edades comprendidas de 45 a 49 años, edad en la que se presenta una mayor proporción de casos de diabetes mellitus (6). Cabe resaltar que la proporción de embarazos es menor en este grupo etario. Debido a una tasa de fertilidad normalmente superior en mujeres jóvenes, la mitad de los casos de hiperglicemia gestacional ocurre en mujeres menores de 30 años (50,1%) (6). A nivel de Latinoamérica, el Ministerio de Salud de Brasil ha reportado una prevalencia de DMG en mujeres mayores de 20 años de 7,6% (20).

En Colombia, en un estudio de cohorte prospectiva de 372 gestantes en la ciudad de Armenia, se determinó una prevalencia para DMG de 4,7% (21). Así mismo, en un estudio de corte transversal llevado a cabo en la ciudad de Popayán, entre julio de 2017 y marzo de 2018 se encontró que, para la cohorte de 533 gestantes estudiadas, una mayor prevalencia de DMG de 16,32% (22). Por otro lado, en un estudio del mismo corte realizado durante el 2016 y 2017 con cohorte de 7.034 y 6.395 mujeres gestantes respectivamente, en Bucaramanga (Santander), se determinó que la incidencia de DMG fue de 3,5% para el 2016 y de 4,1% para el 2017 (23). En el año 2015, en Barranquilla se realizó un estudio con una cohorte de 579 mujeres en el que se determinó que el 19,5% presentaba DMG, de las cuales el 83,2% no tenían actividad física, y con alta incidencia de DMG en los grupos etarios de 25 a 29 años (68%) y de 45 a 49 años (57%) (24). Los factores de riesgo que más influyeron en la presentación de DMG fueron el IMC mayor o igual a 25% y ser mayor de 25 años (24).

4.3.3. Etiología y factores de riesgo de la DMG

La etiología de la DMG es multifactorial, y en ella se encuentran implicados eventos fisiológicos que suceden durante el embarazo que llevan a que la gestante sea genético-metabólico predispuesta. En ese sentido, los factores de riesgo asociados a DMG son genéticos y epigenéticos. Se ha visto que del 13,3 al 15,4% de mujeres con DMG tienen factores de riesgo genéticos, pues presentan historial familiar de diabetes (familiares en primer grado de consanguinidad con DM2, como padre, hermano o hermana) (25). Lo anterior puede explicarse por variantes genéticas o alteraciones en los patrones de expresión de algunos genes implicados en la regulación de

la secreción de la insulina, generando predisposición genética a desarrollar DMG (25,26). Así, por ejemplo, mujeres con co-expresión disminuida de KCNJ11 y ABCC8 (asociados a la regulación de la secreción de insulina) están en mayor riesgo de desarrollar DMG. De igual forma se han reportado mutaciones del gen de la glucoquinasa (GCK) asociadas a DMG. De hecho, mutaciones en este gen están asociadas con desórdenes en la regulación de la glucosa, y por ende alteraciones en su metabolismo,, presentes en DMG (26).

No obstante, mujeres sin historial familiar pueden desarrollar DMG debido a factores epigenéticos asociados a su desarrollo tales como, ingesta excesiva de alimentos, patrón de alimentación poco saludable, y estilo de vida sedentario. En primer lugar, la ingesta excesiva de alimentos por encima del gasto energético lleva al exceso de balance energético que se transforma en grasa subcutánea o visceral, lo cual genera deterioro de la sensibilidad a la insulina y disfunción de células β pancreáticas productoras de insulina, relacionado directamente con el sobrepeso o la obesidad (25). En ese sentido, la resistencia a la insulina durante el embarazo promueve el desarrollo de DMG entre mujeres con sobrepeso u obesidad. Consecuente con esto, la medida de asociación entre el peso y la talla, medido como el IMC que reporta mayor probabilidad de cursar DMG se da en mujeres con sobrepeso con 1^{er} grado de obesidad o con obesidad mórbida (27,28). Adicionalmente, la incidencia de DMG es de 7,8 a 8,8% entre mujeres con sobrepeso y de 14,4% entre mujeres obesas (25).

Por otra parte, un patrón alimentario no saludable que incluya jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, grasas trans, ácidos grasos saturados, bebidas azucaradas, postres y alimentos ultra procesados está altamente asociado a DMG (25). Lo anterior, debido a que estos alimentos tienen alto contenido de productos finales de glicación (AGE por sus siglas en inglés), que alteran la homeóstasis de la glucosa y el metabolismo celular adhiriéndose a la proteína, la grasa, y los ácidos nucleicos dentro del cuerpo, conduciendo a disfunción endotelial, aterosclerosis, estado pro-inflamatorio y a resistencia a la insulina (25).

Por otro lado, la inactividad física se considera un cofactor de riesgo para desarrollar DMG porque está asociado con obesidad y aumento excesivo de peso durante la gestación. Estudios en China indican que la incidencia de la DMG en mujeres con sobrepeso y obesas, es mayor en aquellas que no practican ninguna actividad física con regularidad (55,9%) (25).

A continuación, se presentan los factores de riesgo frecuentemente asociados a DMG (Tabla 3) (27).

Tabla 3.

Factores de riesgo asociados a DMG (27,28)
Edad materna mayor a 35 años
Razas con mayor predisposición a desarrollar DMG: mestiza, afroamericana, hispana / latina, nativo-americana, personas de origen del sur de Asia (India, Pakistán, Bangladesh).
Previa intolerancia a la glucosa antes del embarazo
Complicaciones en anteriores embarazos: recién nacidos (RN) con macrosomía, malformaciones congénitas, nacimiento pretérmino, parto que requirió cesárea y multiparidad, mortinato, polihidramnios en embarazo previo.
Tener hipertensión arterial crónica o tomar medicamentos para la hipertensión arterial.
Diagnóstico de Síndrome de ovario poliquístico asociado a un mayor grado de insulino-resistencia durante el embarazo.
Otros factores de riesgo para DMG: déficit de Vitamina D y hábito de consumo de cigarrillo.
Detección ecográfica de polihidramnios en embarazo actual.
Sobrepeso u obesidad durante el embarazo.

4.3.4. Fisiopatología de la Diabetes gestacional

Normalmente, el embarazo requiere la realización de ciertas adaptaciones del metabolismo de la glucosa, de lípidos, así como proteico; con el fin de suplir las demandas de nutrición del feto, así como las de la madre.

Así pues, con respecto al metabolismo de la glucosa es necesario distribuir el suministro dietario materno de glucosa al feto con el fin de promover su desarrollo (29). Con ese fin, en etapas tempranas del embarazo (primer trimestre), existe un aumento de la sensibilidad a la insulina (con tendencia a la hipoglicemia), mientras que a partir del segundo trimestre del embarazo las células β pancreáticas experimentan hiperplasia lo que resulta en incremento de la secreción de insulina (mecanismo conocido como hiperinsulinismo compensatorio) Progresivamente, el organismo de la materna se vuelve resistente a la insulina, con un pico máximo durante el tercer trimestre. La mencionada resistencia a la insulina es resultado de la secreción progresiva y simultánea de hormonas contrarreguladoras de mantenimiento del embarazo como el lactógeno placentario, progesterona, cortisol y prolactina. Estas hormonas generan disminución de la sensibilidad a la insulina (es decir resistencia a la misma) en los tejidos periféricos tales como el tejido adiposo o esquelético al interferir con la cascada de señalización del receptor de insulina. Por otro lado, en fase de ayuno los niveles de glicemia disminuyen debido al incremento en las reservas tisulares de glucógeno tisular, incremento en el uso periférico de la glucosa, disminución de la producción hepática de glucosa y aumento del consumo fetal de glucosa. Adicionalmente, los niveles de insulina se incrementan tanto en fase de ayuno como en fase postprandial. La resistencia a la insulina, así como la hipoglicemia relativa estimulan la lipólisis, utilizándose como combustible para el metabolismo materno, preservando la glucosa y los aminoácidos como fuente de energía para el feto (29).

Ahora bien, en cuanto al metabolismo lipídico, es importante resaltar que normalmente existe incremento de los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos durante el embarazo. Los niveles aumentados de triglicéridos responden al incremento de la síntesis hepática de estos, y a la disminución de la actividad de la enzima lipoprotéica lipasa (LPL), lo que resulta en disminución de su catabolismo en el tejido adiposo. El colesterol de baja densidad (Col-LDL) también se incrementa. Por ende los cambios en el metabolismo lipídico son consecuentes con la utilización de lípidos como combustible materno, en tanto la glucosa es utilizada como combustible para el feto (29). En cuanto al metabolismo proteico se ha reportado que se ralentiza en la medida que se prioriza el uso de lípidos como combustible para el metabolismo materno. De otra parte, también se ha descrito un suministro constante transplacentario de aminoácidos al feto (29).

Como se mencionó, la DMG es una alteración en el metabolismo de los carbohidratos que da lugar a intolerancia a la glucosa e hiperglicemia, siendo diagnosticada durante la gestación. Los cambios fisiológicos que suceden normalmente durante el embarazo hacen que la gestante con factores de riesgo tenga mayor posibilidad de desarrollar esta condición. Las alteraciones fisiopatológicas durante la DMG suceden en varios órganos: páncreas, hígado, tejido adiposo, cerebro, músculo, placenta e intestino grueso (30).

A nivel de páncreas se ha identificado disfunción de las células β , esto es, pérdida de la capacidad de censar la concentración de glucosa en circulación y como consecuencia de secretar cantidades adecuadas de insulina como respuesta a los niveles de glicemia, lo que se produce como resultado de la producción excesiva y crónica de insulina a consecuencia del gran suministro crónico de combustible materno. Además, se genera glucotoxicidad en las células β : en conjunto con disminución de la sensibilidad periférica a la insulina y a la consecuente hiperglicemia, el páncreas responde aumentando la síntesis de insulina por parte de las células β “sobrestimulándolas” hasta su eventual apoptosis. Finalmente, se ha visto en la DMG que se da una reducción en la típica hiperplasia de células β (30).

Por otro lado, durante la DMG también se genera resistencia a la insulina como consecuencia del fallo en la cascada de señalización del receptor de la insulina por estímulo de ácidos grasos libres (AGL) saturados (que normalmente se encuentran en altas concentraciones plasmáticas en pacientes con DMG), los cuales aumentan las concentraciones intracelulares de diacilglicerol (DAG) dentro de los miocitos, activando la Proteína quinasa C (PKC) y finalmente inhibiendo la translocación del transportador de la glucosa GLUT4 a la membrana celular. Mediadores inflamatorios como factor de necrosis tisular alfa ($\text{TNF-}\alpha$) e interleucina 1 alfa ($\text{IL-1}\beta$) e interleucina 6 (IL-6) activan la PKC generando el mismo resultado: inhibición de la translocación del transportador de la glucosa GLUT4 y por ende hiperglicemia, al no poder ser captada la glucosa por parte de las células (30).

A nivel cerebral, se ha reportado disfunción neuro-hormonal. Por un lado, pacientes con DMG u obesidad, presentan un patrón de resistencia a la leptina, una hormona normalmente secretada por los adipocitos, que

estimula la sensación de saciedad al actuar en el núcleo arqueado del hipotálamo inhibiendo específicamente el neuropéptido Y, estimulador del apetito. En estas pacientes se presenta resistencia a la leptina y en consecuencia hiperleptinemia, que en general es proporcional a la adiposidad de la paciente. Así mismo, la resistencia a la leptina puede atribuirse a mecanismos intracelulares que son similares a la resistencia a la insulina, o a un defecto en el transporte de la leptina a través de la barrera circulación-cerebro. Así como en la resistencia a la insulina, en el embarazo ocurre cierta resistencia fisiológica a la leptina. Particularmente, en el caso de DMG, la resistencia a la leptina se incrementa notablemente, generando como resultado hiperleptinemia (30).

Por otra parte, pacientes con DMG presentan niveles disminuidos de adiponectina, lo que genera como resultado disminución de la oxidación de ácidos grasos y de la expresión del gen de la insulina, con la consecuente disminución de su secreción. Así mismo llevan a la estimulación de la gluconeogénesis, incrementando los niveles de glucosa en sangre; y, aunado a la disminución de la producción de insulina, se genera hiperglicemia. Cabe aclarar que la adiponectina tiene normalmente funciones antiinflamatorias; la disminución de la producción de adiponectina en DMG, lleva a un estado proinflamatorio que agudiza la resistencia a la insulina. Por otra parte, reciente evidencia indica que a nivel del sincitiotrofoblasto la expresión de adiponectina induce afectación de la cascada de señalización del receptor de la insulina y deterioro en la transferencia trasplacentaria de aminoácidos, lo que limita el crecimiento fetal (30).

A nivel del tejido adiposo, en el embarazo normal se ha visto que durante los primeros meses hay aumento de la formación de este tejido, mientras que en meses posteriores se promueve la movilización de ácidos grasos desde el tejido adiposo materno con el fin de estimular el crecimiento fetal. En DMG ambos procesos se encuentran alterados y además, se encuentran asociados a disminución de la diferenciación de adipocitos, y a hipertrofia de estos. En conjunto con la resistencia a la insulina característica de la DMG, los anteriores procesos alteran la capacidad del tejido de disponer del exceso de energía, contribuyendo a la generación de glucotoxicidad y de lipotoxicidad en otros órganos periféricos. De hecho, la DMG se encuentra asociada al acúmulo de lípidos en músculo e hígado (30).

De otra parte, la DMG se encuentra asociada a una mayor presencia de macrófagos (del tipo M1) residentes en el tejido adiposo, secretores de mediadores de inflamación como el TNF- α , IL-6 e IL-1 β , los cuales, como se indicó alteran la cascada de señalización mediada por la insulina, así como la liberación de ésta, a partir de los gránulos contenidos en las células β pancreáticas. En general, la concentración plasmática de dichos mediadores se encuentra aumentada en DMG (30).

A nivel de hígado, debido a la insulinoresistencia que impide la correcta incorporación de glucosa a los tejidos periféricos, la DMG se asocia a un incremento en los procesos de generación hepática de glucosa, entre ellos gluconeogénesis a partir de lípidos y aminoácidos. La concentración de éstos se aumenta en primer lugar por la dieta y en segundo lugar por degradación muscular (30).

A nivel de músculo esquelético y cardíaco se desarrolla resistencia a la insulina con el fin de desviar el exceso de energía hacia la formación de tejido adiposo. De igual manera, se ha visto reducción en el número y en el funcionamiento mitocondrial dentro de las células de músculo liso (30). Esto estimula la glucólisis anaerobia, y por tanto la producción de ácidos metabólicos, generando acidosis metabólica, una complicación asociada a la DMG.

A nivel de intestino grueso, se ha reportado que el microbioma se encuentra alterado y contribuye al desarrollo de DMG (30). En este sentido, en un estudio de materia fecal de mujeres con historial de DMG se observó una mayor proporción de bacterias de la familia *Prevotellaceae*, y una proporción inferior de bacterias de la familia *Firmicutes*. Las primeras son bacterias que degradan mucina, hecho que contribuye a incrementar la permeabilidad intestinal, y esto a su vez facilitando el paso de mediadores inflamatorios desde el intestino a circulación, promoviendo el fallo en la cascada de señalización mediado por la insulina, en la traslocación del transportador GLUT4, lo cual se resume en resistencia sistémica a la insulina (30).

A nivel de placenta, suceden varios procesos cuyo efecto neto es contribuir a la resistencia insulínica durante el embarazo vía secreción de hormonas y citocinas que generan tal efecto (30). En primer lugar, este tejido

expresa receptores para la insulina y su señalización puede influir en el metabolismo placentario de la glucosa. Asimismo, la placenta es un tejido altamente sensible a la captación de glucosa materna, lo cual lo hace particularmente sensible a la hiperglicemia materna que surge en la DMG. Lo anterior, contribuyendo al incremento en el crecimiento fetal y a la macrosomía, dado que la insulina materna no traspasa la placenta, mientras que la glucosa sí lo hace, lo que lleva a que el feto desarrolle un hiperinsulinismo compensatorio. En el caso de las proteínas se ha visto que en DMG se encuentra incrementado el paso transplacentario de aminoácidos, los cuales inciden en el crecimiento fetal, así como lo hace la insulina. En el caso de los lípidos, la mayoría de las alteraciones asociadas a expresión génica ocurren a nivel de vías del metabolismo de los ácidos grasos (67%). Así pues, la DMG altera el transporte de glucosa, lípidos y proteínas, lo cual incide en el crecimiento fetal y en la función placentaria. Finalmente, la hiperglicemia en el contexto de DMG estimula la producción de PKC, la cual además de los efectos previamente discutidos, estimula la producción de Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), y este a su vez la hipervascularización placentaria (31), facilitando la transferencia de combustibles, favoreciendo el crecimiento fetal, y por ende macrosomía.

4.3.5. Diagnóstico de la Diabetes gestacional según criterios ADA

Como se mencionó, la diabetes es una condición de hiperglicemia que se puede presentar durante el embarazo, pero que se presume puede haberse iniciado antes del embarazo, en este caso denominada DMPG. Su diagnóstico se da desde dos estrategias, una de un paso, y la otra de dos pasos. En el primer caso se realiza una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) con una carga de 75 gr. En el segundo caso, se realiza una primera glicemia (sin ayuno) posterior a una carga de glucosa de 50 gr y seguidamente una PTOG. con una carga de 100 gr. A continuación, se presentan los criterios según ADA, estipulados para diagnóstico de DMG (Tabla 4) (16).

Tabla 4.

Criterios diagnósticos para DMG según ADA (16)	
Estrategia a un paso	
En mujeres entre las 24 a 28 semanas de gestación, no diagnosticadas previamente con DM.	
Paso 1	Realizar PTOG en la mañana luego de ayuno de 8 horas junto con mediciones de glicemia 1 y 2 horas posterior a carga de glucosa de 75 gr.
	Diagnóstico de DMG cuando uno o varios de los siguientes criterios se cumple: <ul style="list-style-type: none"> • Glicemia en ayuno, antes de PTOG 92 mg/dL • Glicemia 1 hora post-carga (PTOG) de 180 mg/dL • Glicemia 2 horas post-carga (PTOG) de 153 mg/dL
Estrategia a dos pasos	
En mujeres entre las 24 a 28 semanas de gestación, no diagnosticadas previamente con DM.	
Paso 1	Prueba de sobrecarga oral de glucosa con carga de 50 gr diluida en agua. Realizar mediciones de glicemia 1 hora post-carga. Si resultado es ≥ 130 , 135, o 140 mg/dL, proceder al siguiente paso.
Paso 2	PTOG con carga de 100 g en ayuno. Realizar mediciones de glicemia 1, 2 y 3 horas post-carga.
	Diagnóstico de DMG cuando al menos 2 o más resultados de los siguientes se cumplen o exceden*: <ul style="list-style-type: none"> • Glicemia en ayuno, antes de PTOG 95 mg/dL • Glicemia 1 hora post-carga (PTOG) de 180 mg/dL • Glicemia 2 horas post-carga (PTOG) de 155 mg/dL • Glicemia 3 horas post-carga (PTOG) de 140 mg/dL

PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa

* El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia señala que solo es necesario un solo resultado elevado es suficiente para diagnosticar DMG.

4.4. Agentes teratogénicos o fetotóxicos

Un agente teratogénico o teratógeno se define como cualquier agente que actúa durante el desarrollo embrionario o fetal y genera una alteración morfológica o funcional en el feto de manera permanente (32). En ese sentido, se cuentan como teratógenos, medicamentos u otras sustancias químicas, factores físicos o

ambientales como el calor o la radiación, metabolitos maternos asociados a enfermedades metabólicas como la diabetes o la fenilcetonuria, o agentes infecciosos como el citomegalovirus (32).

A continuación, se relacionan los teratógenos de tipo físico, con la malformación o alteración del embarazo asociada (Tabla 5).

Tabla 5.

Agentes teratogénicos físicos y alteraciones en embrión/feto/embarazo asociadas (33)	
Teratógeno	Alteración fetal generada
Radiaciones atómicas	Microcefalia y retraso psicomotor
Rayos X	Aborto, microcefalia, hidrocefalia, defectos oculares, retraso en el crecimiento.
Hipertermia	Defectos del tubo neural, microcefalia, defectos del desarrollo en cara y cuello y microftalmia.
Mecánicos: gestación múltiple, anomalías, tumores uterinos, bandas amnióticas, oligohidramnios	Alteraciones morfológicas, deformaciones.

Por otra parte, respecto a los agentes teratogénicos de tipo químico y farmacológico es la Food and Drugs Administration (FDA) de los EE.UU. la agencia que regula y determina el uso permitido e inocuo de sustancias químicas en humanos con fines farmacológicos (10). Así mismo los clasifica según teratogenicidad en 5 categorías, a saber (10):

- Tipo A: Riesgo inocuo comprobado por estudios.
- Tipo B: Inocuo en animales, no demostrado en humanos.
- Tipo C: Efecto positivo en animales, sin estudio en humanos.
- Tipo D: Asociado a defectos en humanos, pero su uso implica más beneficios que riesgos.
- Tipo X: Estudios en humanos confirman un mayor riesgo de generar anomalías, comparado con los beneficios generados por su administración. Se contraindica uso del medicamento.

Los mecanismos teratogénicos de este tipo de agentes implican desorden en el crecimiento celular, en el control de la muerte celular, en la señalización celular y alteraciones en otros procesos morfológicos básicos. Todo lo anterior resultando en destrucción de tejidos o muerte celular (10,33).

A continuación, se mencionan los teratógenos químicos así como las alteraciones y malformaciones generadas durante exposición a estos (Tabla 6).

Tabla 6.

Teratógenos químicos y alteraciones en embrión/feto/embarazo asociadas (33)	
Teratógeno	Alteración fetal asociada
Alcohol	Síndrome de alcoholismo fetal, muerte embrionaria o fetal, parto prematuro, retraso en el crecimiento, retraso psicomotor, alteraciones morfológicas como dismorfia facial, paladar hendido o cardiopatía congénita.
Nicotina, cocaína, marihuana y opiáceos	Alteraciones en SNC
Metilmercurio	Parálisis cerebral, microcefalia, retraso psicomotor y ceguera.
Bifenilos policlorinados	Muerte prenatal, retraso del crecimiento, hiperpigmentación cutánea, hipoplasia de uñas y calcificación anómala.
Solventes industriales: metilcelosolve, etilenglicol	Retraso mental, alteraciones faciales, malformaciones músculo esqueléticas, alteraciones funcionales de sistema nervioso.

Ahora bien, los agentes teratógenos farmacológicos con sus correspondientes alteraciones embrionarias o fetales se muestran a continuación (Tabla 7).

Tabla 7.

Teratógenos farmacológicos y alteraciones en embrión/feto/embarazo asociadas (33)	
Teratógeno	Alteración fetal asociada
Talidomida: sedante y calmante de náuseas durante primeros meses de embarazo	Focomelia
Antibióticos	Estreptomicina y kanamicina: sordera Tetraciclina: pigmentación en piezas dentarias
Anticoagulantes dicumarínicos	Alteraciones del sistema nervioso como atrofia óptica, cardiopatía congénita, epítesis punteada y retraso en el crecimiento.
Anticonvulsivos: difenilhidantoína, fenobarbital, ácido valproico, carbamazepina, parametadoína, trimetadoína.	Afectaciones al desarrollo del sistema nervioso como defectos del cierre del tubo neural, microcefalia e hidrocefalia así como cardiopatía congénita
Antineoplásicos: aminopterina, ciclofosfamida, metotrexato.	Muerte, malformaciones en diversos aparatos y sistemas.
Hormonas sexuales: andrógenos, dietilestilbestrol, progestágenos, anticonceptivos.	Progestágenos: masculinizan fetos femeninos, hipospadias Dietilestilbestrol: anomalías urogenitales Anticonceptivos: asociación VACTERE (alteraciones en vértebras, ano, corazón, tráquea, esófago, riñón, miembros)
Antieméticos	Meclizina: cardiopatías congénitas
Antitiroideos	Propiltiouracilo: lesión neurológica e hipotiroidismo
Cloroquina	Sordera, defectos oculares y polidactilia.
Quinina	Hidrocefalia, alteraciones faciales y vertebrales, cardiopatía congénita, afecciones de los miembros.
Carbonato de litio	Defectos del cierre del tubo neural, Enfermedad de Ebstein
Vitaminas	A: alteraciones de oído, urogenitales, defectos del tubo neural, paladar hendido y alteraciones faciales. D: estenosis aórtica, facies de gnomo y retraso mental.

Los teratógenos de tipo infeccioso son virus, bacterias, y parásitos. El mecanismo teratogénico consiste en invasión directa del feto generando inflamación del tejido fetal y muerte celular. A continuación, se mencionan teratógenos de tipo infeccioso en asociación con las malformaciones o afectaciones fetales que produce (Tabla 8) (10,33).

Tabla 8.

Agentes teratogénicos infecciosos y alteraciones en embrión/feto/embarazo asociadas (33)	
Agente infeccioso	Alteración asociada en feto/madre
Virus de la rubéola	Microoftalmia, cataratas, glaucoma, sordera y retraso mental
Citomegalovirus	Lesión cerebral y retraso del crecimiento
Virus del herpes simplex	Microcefalia, calcificación intracraneal, defectos oculares y erupción cutánea
Virus de la varicela zóster	Defectos cutáneos, en músculos, reducción de miembros, retraso del crecimiento intrauterino.
Parvovirus B19	Hidropesía, anemia hemolítica
VIH	Microcefalia, alteraciones faciales
Virus del Zika	Microcefalia, insuficiencia placentaria, retraso del crecimiento intrauterino, muerte fetal y aborto espontáneo.
<i>Treponema pallidum</i>	Erupciones, hepatoesplenomegalia, osteocondritis, epítesis anómalas, neurosífilis congénita.
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Prematurez, hepatoesplenomegalia, coriza, conjuntivitis, linfadenitis.

<i>Toxoplasma gondii</i>	Hidrocefalia, microoftalmia, coriorretinitis, calcificaciones cerebrales.
--------------------------	---

Finalmente, de los teratógenos derivados de metabolitos maternos asociados a enfermedades metabólicas es importante resaltar que se comportan como posibles alteradores del metabolismo intrauterino fetal y pueden tener efectos directos en el feto (10,32,33). Entre ellos se destacan (33):

- Diabetes mellitus gestacional: generalmente asociado con síndrome de regresión caudal, anencefalia, espina bífida, hidrocefalia, cardiopatías congénitas y deformidades musculoesqueléticas.
- Fenilcetonuria materna: produce microcefalia, retraso mental, cardiopatía congénita, aborto y retraso en el crecimiento.
- Hipotiroidismo: causante de retraso mental.
- Deficiencias nutricionales: ocasionan retraso en desarrollo intrauterino y defectos neurológicos.
- Deficiencia de ácido fólico: produce aborto, muerte intrauterina, defectos del cierre del tubo neural y cardiopatías congénitas.

4.4.1. Mecanismos de teratogenicidad en embriopatía diabética

Algunos mecanismos de teratogenicidad asociados a la generación de defectos congénitos en el contexto de un embarazo diabético son:

- Teratogénesis mediada por excesivo suministro transplacentario de combustibles. Se incluyen glucosa y cuerpos cetónicos, los cuales alteran la organogénesis normal fetal, pues entre otros eventos bioquímicos, promueven la inhibición de síntesis de ADN (β -hidroxibutirato), por lo tanto, alterando la expresión de genes implicados en el control de diferentes procesos del desarrollo (7).
- Elementos que suceden en simultáneo y desencadenan hipoxia fetal: hipervascularización placentaria, remodelamiento vascular placentario y estrés oxidativo a consecuencia del incremento en la actividad del metabolismo de la glucosa (sobrepromoción de glicólisis y ciclo del ácido tricarbóxico) por exceso de transferencia transplacentaria de la misma, con la consecuente depleción de O₂, y producción de especies reactivas de oxígeno (ERO's o ROS por su sigla en inglés) (7,31).

Cabe mencionar que la hipervascularización placentaria se desencadena como respuesta adaptativa a la DMG y en consecuencia a la activación de la transcripción génica diferencial que comúnmente se asocia a esta patología. Así, genes asociados a angiogénesis y remodelamiento de vasos sanguíneos como Vegfr2, genes como Vasp, Adamts (implicados en migración y adhesión de células vasculares a través de la matriz extracelular), Smoc 1 (implicado en la generación de nuevos vasos sanguíneos), entre otros, se sobre expresan (31).

Por otra parte, el remodelamiento vascular placentario implica aumento en la permeabilidad paracelular de células endoteliales, edema vasogénico, crecimiento, proliferación y migración hacia la capa íntima de los vasos sanguíneos de células de músculo liso, resultando en engrosamiento de las paredes de la placenta, y en estrechamiento del diámetro luminal (31).

La hipoxia fetal desencadenada por los anteriores procesos, conllevan a represión transcripcional de genes importantes para el control de diversos procesos del desarrollo (7). De hecho, se ha visto que para Pax3, gen necesario para el cierre del tubo neural, si bien el estrés oxidativo no afecta la activación de su expresión, algunos procesos necesarios para activación plena de su maquinaria transcripcional sí se inhiben (34).

- Inhibición de la apoptosis a causa de regulación a la baja de la expresión de diferentes genes reguladores; por ejemplo, cuando hay inhibición de la expresión de genes implicados en el cierre del tubo neural, se desencadena apoptosis, imposibilitando el correcto cierre del mismo (7).

- Alteración de la expresión génica y variabilidad de la expresión génica dando lugar a defectos genéticos (7). A su vez, se ha visto que durante la embriopatía. Así pues, estudios en ratones adultos han demostrado que la expresión alterada de genes como HIF1 α en el contexto de la diabetes gestacional se asocia a malformaciones congénitas, en particular a malformaciones cardíacas como defectos del septo ventricular (6). Así mismo, estudios han señalado que Pax3 se encuentra inhibido en el contexto de embriopatía diabética, que de hecho, la inhibición de su expresión puede desencadenar Defectos del Tubo Neural (DTN) (5).
- Hiperglicemia generada por el excesivo suministro transplacentario de glucosa y otros componentes combustibles como se mencionó, genera aumento en la actividad del metabolismo glicolítico, consumo de oxígeno (O₂) e hipoxia fetal. Este último fenómeno estimula la síntesis de eritropoyetina (EPO) con el fin de aumentar la capacidad de captación y transporte de O₂ fetal. Sin embargo, durante la DMG se desarrollan alteraciones en la homeóstasis placentaria del hierro lo que genera suministro insuficiente de éste, evitando correcta y suficiente síntesis de glóbulos rojos necesaria para cubrir las demandas de carga y transporte de O₂ generadas por la hipoxia fetal, aún a pesar de que aumente la producción de EPO (31). Todo esto generando además anemia fetal y alteración en los parámetros hematológicos como el hematocrito (31).

4.5. Diabetes y gestación

4.5.1. Alteraciones a corto plazo en hijos de madres diabéticas

Las alteraciones derivadas de la DMG dependen de la gravedad de la enfermedad, el grado de descontrol y el momento de la gestación en la que se inicia la diabetes. En el caso de DMG hay mayor incidencia de abortos espontáneos, mortalidad perinatal, y defectos congénitos (36). En el caso de DMG hay aumento en la cantidad de masa corporal, macrosomía, hiperinsulinismo fetal, hipoglicemia fetal, hipoxia, acidosis metabólica, prematurez, una mayor incidencia de muertes prenatales y perinatales, mayor probabilidad de cesárea, y de lesiones perinatales (ej.: distocia de hombros), así como una prevalencia dos veces superior en hijos de madres diabéticas de presentar defectos cromosómicos afectando principalmente a cromosomas sexuales (36,37).

La morbilidad y mortalidad perinatal son debidas a hipoxia y acidosis fetal, hipoglicemia e hipercalcemia, en tanto que la macrosomía se explica por un mayor aporte de glucosa y nutrientes al feto (36). Por otra parte, se ha visto que a consecuencia del ambiente hiperglicémico asociado a un mal control de la DMG en la madre, puede presentarse retraso en el desarrollo psicomotor y psicosocial de los hijos que tiende a compensarse con el tiempo (36). Por ejemplo, en fetos entre 36 a 39 semanas de gestación se observaron estados de incoordinación, menor duración en periodos de sueño profundo e inestabilidad conductual, indicativo de alteración neurológica. De manera similar, hijos de madres diabéticas mostraron un menor nivel de inteligencia, menos habilidades gráficas, un mayor número de signos neurológicos blandos (indicativos de interrupciones generalizadas en las redes de trabajo neuronal cuya presencia conlleva a problemas en el desarrollo neurocognitivo (38), dificultades en el lenguaje expresivo, trastornos en las capacidades sociales como trastorno del espectro autista y mayor incidencia en la presentación de alteraciones psiquiátricas como la esquizofrenia (39).

Sin embargo, cabe mencionar que existen evidencias contrarias a las mencionadas anteriormente, como en un estudio realizado en Estados Unidos por Xu y colaboradores en donde se midió la posible asociación entre tolerancia anormal a la glucosa en madres con DMG y alteraciones comportamentales y cognitivas de su proge, no se identificó asociación clínicamente significativa entre tolerancia anormal a la glucosa durante el embarazo con afectaciones en el desarrollo cognitivo y comportamental a lo largo de la niñez (40).

4.5.1.1. DMG y Defectos congénitos

Como se mencionó, la DMG está asociada a un mayor riesgo de desarrollar defectos congénitos, ya que el contexto bioquímico y metabólico que se presenta en la madre diabética es teratogénico para el feto. En ese

sentido, los defectos congénitos son inducidos durante la organogénesis, específicamente antes de la séptima semana de gestación. Los sistemas mayormente afectados son sistema nervioso (SN), cardiovascular (SCV), músculo-esquelético (SME) y genitourinario (SGU) (7). Los principales defectos congénitos clasificados según el sistema afectado, se encuentran enunciados en la tabla 9.

Tabla 9.

Principales Defectos congénitos asociadas a DMG (36)	
Sistema del cuerpo	Defecto congénito
Músculo esquelético	Síndrome de regresión caudal
	Labio leporino con o sin paladar hendido
	Costilla bífida
	Costilla “ondulada”
	Extremidades cortas (Acondroplasia)
	Gastrosquisis
	Craneosinostosis
Cardiovascular	Trasposición de los grandes vasos con o sin defectos del septum ventricular (Trasposición de las grandes arterias)
	Defectos del septum ventricular
	Coartación de la aorta
	Defectos del septum auricular
	Hipoplasia del corazón izquierdo (Síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo)
	Tetralogía de Fallot
Nervioso Central	Defectos del Tubo neural
	Anencefalia con o sin hernias de elementos neurales
	Hidrocefalia
	Hidroanencefalia
	Microcefalia
	Espina bífida
Renal	Agnesia renal
	Riñón poliquístico
	Duplicación de uréter
	Situs inversus
	Hidronefrosis
	Reflujo vésico-ureteral
Gastrointestinal	Atresia duodenal
	Atresia anorrectal
	Síndrome del colon izquierdo pequeño
	Malrotación intestinal
Otros	Retraso en el crecimiento fetal
	Pseudohermafroditismo
	Hipospadias
	Atresia vaginal
	Arteria umbilical única

4.5.1.2. Alteraciones en hijos de madres diabéticas en la vida adulta

Se ha visto que el suministro transplacentario excesivo de combustibles como la glucosa genera hipertrofia de células β pancreáticas fetales y en consecuencia hiperinsulinismo. Ello conlleva a cambios metabólicos irreversibles en el páncreas fetal, que generan intolerancia a la glucosa, obesidad, e incluso DM2. La intolerancia a la glucosa puede persistir hasta por lo menos la tercera generación (36).

5. OBJETIVOS: GENERAL Y ESPECÍFICOS

5.1. General:

Determinar la asociación entre Diabetes gestacional o pre-gestacional con el desarrollo de malformaciones congénitas en recién nacidos de la ciudad de Bogotá D.C. estudiados en el periodo comprendido entre 2001 y 2019.

5.2. Específicos:

5.2.1. Describir la ocurrencia y las variables demográficas de Diabetes gestacional o pre-gestacional entre gestantes de la ciudad de Bogotá D.C.

5.2.2. Evaluar la asociación existente entre malformaciones congénitas y Diabetes gestacional o pre-gestacional en los casos y controles establecidos en el estudio.

6. METODOLOGÍA

6.1. Tipo de estudio

Se realizará un estudio de corte descriptivo retrospectivo, caso control, en donde se determinará la asociación entre los casos de madres con diagnóstico de diabetes gestacional o pre-gestacional y el desarrollo de defectos congénitos en los recién nacidos, durante un periodo de tiempo comprendido entre 2001 a 2019.

6.2. Diseño de investigación

Se realizará un estudio no experimental, de corte transversal con un caso control anidado.

6.3. Muestra de estudio

A partir de una base de datos anonimizada del Programa de Vigilancia y Seguimiento de niños con Defectos Congénitos de la Ciudad de Bogotá, D.C, con aproximadamente 600.000 nacimientos se seleccionarán los casos de niños con defectos congénitos y un grupo de controles sanos con una relación cercana de 1:4. Ésta utiliza metodología del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) que incluye la evaluación de todos los recién nacidos vivos y mortinatos con peso mayor a 500 g por parte de un médico entrenado en detección de malformaciones congénitas. Posteriormente, dicha evaluación es consignada en una ficha ECLAMC que se carga en Excel 365. Al nacimiento de un recién nacido con malformación, el siguiente sano será considerado como control. Así pues, se determinará la asociación entre defectos congénitos y madres con diagnóstico de DMG o DMPG.

Casos: recién nacidos con malformaciones congénitas, hijos de madres con DMPG (DM1, DM2, Diabetes mellitus) o DMG.

Controles: recién nacidos sanos, hijos de madres sanas o con DMPG (DM1, DM2, Diabetes mellitus) o DMG.

6.4. Variables de estudio

6.4.1. Variable independiente

Casos de mujeres diagnosticadas con DMG o DMPG.

6.4.2. Variable dependiente

Población infantil recién nacida con defectos congénitos.

6.5. Estadística descriptiva

6.5.1. Análisis cualitativo

Se realizó análisis cualitativo de variables como sexo, parto, peso materno al inicio y al final de la gestación, casos de madres con diabetes bien sea DM1, DM2, DMG y DMPG (aquellos casos que no presentaban diagnóstico de DMG, sino que estaban clasificados como Diabetes mellitus aislada o asociada a alguna comorbilidad como hipotiroidismo o asma), y medicamentos para tratamiento de la Diabetes (Insulina y Metformina). Lo anterior, mediante la herramienta de ‘Tablas dinámicas’ de Excel 2016. Asimismo, se determinó el número de casos de madres con diabetes aislada y con diabetes asociada a comorbilidad. De manera simultánea se determinaron las primeras 5 comorbilidades de mayor presentación.

6.5.2. Análisis descriptivo

Para el análisis descriptivo se tomaron en cuenta las variables de peso de casos y controles, así como de peso materno al inicio y al final de la gestación. Se utilizó la herramienta estadística de Excel 2016 de ‘Estadística descriptiva’, determinándose así la media, error típico, mediana, moda, desviación estándar, varianza, curtosis, coeficiente de asimetría, rango, mínimo, máximo, suma y cuenta; de todas las variables mencionadas. Además, con el fin de determinar si hay diferencia estadísticamente significativa entre la media y por ende clínicamente significativa de los pesos de recién nacidos, pesos maternos al inicio y al final del embarazo de las poblaciones de ‘casos’ y ‘controles’, se calculó primeramente la Prueba F para varianzas de dos muestras para conocer si la varianza de la población ‘casos’ es igual a la varianza de la población ‘controles’ en cada variable. En ese sentido, si el valor p es mayor a 0.05 se realiza la prueba *T student* para varianzas iguales; más, si el valor de p es menor a 0.05, se realiza la prueba *T student* para varianzas desiguales (41).

6.5.3. Chi cuadrado

Con el fin de determinar si hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de frecuencias de malformaciones congénitas en hijos de madres sanas y de malformaciones congénitas en hijos de madres con DMPG y gestacional (42), se realizó una prueba de Chi cuadrado. Con ese fin se realizaron tablas de contingencia 2 x 2 no estratificadas en las que se evalúa la influencia de una variable independiente (ej. DMPG o Prediabetes gestacional / DMG) en el desarrollo u ocurrencia de una variable dependiente (ej. malformaciones congénitas en recién nacidos) (43). De manera más específica, se analizó el grado de asociación entre:

- DMPG y madres sanas vs. casos y controles
- DMG y madres sanas vs. casos y controles
- Madres con DMG y madres sin DMG vs. casos de cardiopatías y controles
- Sexo masculino y sexo femenino de hijos de madres con DMG vs. casos y controles
- Madres con DMPG y madres sin DMPG vs. casos de cardiopatías y controles
- Sexo masculino y sexo femenino de hijos de madres con DMPG vs. casos y controles

Los análisis de Chi cuadrado y las Tablas de contingencia no estratificadas 2 x 2 fueron elaboradas a partir del software estadístico *EpiCalc 2000*.

6.5.4. Análisis descriptivo de casos y controles haciendo distinción entre madres con DMG y madres con DMPG

Se realizó distinción entre casos y controles de madres con DMG, y casos y controles de madres con DMPG. En cada caso se analizaron variables como peso al inicio y final de la gestación, talla, sexo de recién nacidos, y malformaciones congénitas presentadas en los casos. Para las variables sexo y malformaciones congénitas se realizaron Tablas dinámicas que describieron las frecuencias absolutas en números enteros y en

porcentaje. En el caso de las variables talla y peso al inicio y al final de la gestación se realizó análisis de Estadística descriptiva, así como Pruebas F para varianzas de dos muestras y Prueba T de Student.

6.5.5. Descripción de variables demográficas de casos y controles de madres con DMG y de madres con DMPG

Se realizó distinción entre casos y controles de madres con DMG, y casos y controles de madres con DMPG. Se realizaron Tablas dinámicas para responder a los siguientes interrogantes:

- ¿Cuántos casos por año desde el 2002 se reportaron tanto de madres con DMPG como con DMG?
- ¿Cómo fue el parto de casos y controles de madres con DMPG y de madres con DMG?
- ¿En qué ciudad fueron atendidos los partos de madres con DMPG y de madres con DMG?
- ¿Cuál es la distribución de signos y síntomas durante el embarazo de madres con DMPG y de madres con DMG, en casos y controles?
- Respecto de los Medicamentos hipoglucemiantes, ¿cuántas madres estaban siendo tratadas con Insulina o con Metformina? (En madres con DMPG y de madres con DMG).
- ¿Cuántas madres con DMPG y cuántas madres con DMG consumieron alcohol y/o cigarrillo durante su gestación? Tanto para casos como para controles.
- ¿Qué edad tenía el padre durante el tiempo de la gestación de la madre con DMG y con DMPG?

7. RESULTADOS

7.1. Variables cualitativas base de datos en general

A continuación, se relacionan resultados del número de nacimientos por año, reportados en la Base de datos anonimizada del proyecto marco del presente estudio (Tabla 10).

Tabla 10.

Número de nacimientos por año de la base de datos del proyecto marco		
Año	Número de nacimientos	%
2002	280	1,47%
2003	377	1,98%
2004	432	2,27%
2005	322	1,70%
2006	394	2,07%
2007	492	2,59%
2008	993	5,23%
2009	736	3,88%
2010	917	4,83%
2011	2163	11,39%
2012	2285	12,03%
2013	1826	9,61%
2014	1244	6,55%
2015	1438	7,57%
2016	1414	7,44%
2017	1648	8,68%

2018	1131	5,95%
2019	857	4,51%
2020	44	0,23%
Total general	18993	100,00%

Fuente: elaboración propia

De la anterior tabla se puede concluir que la mayor cantidad de nacimientos se reportaron durante los años 2011 a 2018.

A continuación, se relacionan resultados asociados a los casos totales de recién nacidos con malformaciones por año contabilizados en la Base de datos anonimizada (Tabla 11).

Tabla 11.

Número de casos de recién nacidos con malformación por año		
Año	Número de casos	%
2002	143	1,30%
2003	187	1,70%
2004	206	1,87%
2005	159	1,44%
2006	201	1,82%
2007	239	2,17%
2008	487	4,42%
2009	372	3,37%
2010	473	4,29%
2011	1528	13,86%
2012	1540	13,97%
2013	1039	9,42%
2014	686	6,22%
2015	836	7,58%
2016	842	7,64%
2017	936	8,49%
2018	640	5,81%
2019	482	4,37%
2020	28	0,25%
Total general	11024	100,00%

Fuente: elaboración propia

La anterior tabla, evidencia que durante los años 2011 a 2013 se presentó el mayor número de casos de malformaciones en la población de recién nacidos en la ciudad de Bogotá.

A continuación, se relaciona el tipo de parto que tuvieron las gestantes al momento del alumbramiento (Tabla 12).

Tabla 12.

Tipo de parto de gestantes		
	Casos	Controles

Tipo de parto	Número de nacimientos (%)	Número de nacimientos (%)
Cesárea	2123 (34,12%)	1711 (37,76%)
Eutócico	2297 (36,91%)	2574 (56,81%)
No reportado	1803 (28,97%)	246 (5,43%)
Total general	6223 (100,00%)	4531 (100,00%)

Fuente: elaboración propia

La Tabla 12 muestra un mayor número de casos que de controles, siendo estos asistidos mayormente mediante parto eutócico.

Ahora bien, se relacionan los resultados asociados al sexo reportado de los niños nacidos durante los años en estudio (Tabla 13).

Tabla 13.

Sexo de recién nacidos		
	Casos	Controles
Sexo	Número de recién nacidos (%)	Número de recién nacidos (%)
Femenino	4821 (43,73%)	3553 (44,59%)
Indeterminado	69 (0,63%)	0 (0%)
Masculino	6104 (55,37%)	4400 (55,21%)
No reportado	30 (0,27%)	14 (0,18%)
Total general	18993 (100,00%)	7969 (100,00%)

Fuente: elaboración propia

Así como la Tabla 12, la mayor cantidad de recién nacidos fueron de sexo masculino, tanto en casos como en controles.

Seguidamente se exponen los resultados asociados al número de nacimientos atendidos en distintos hospitales de Bogotá (Tabla 14).

Tabla 14.

Ubicación de hospital de nacimientos		
	Casos	Controles
Ubicación de hospital	Número de nacimientos	Número de nacimientos
Bogotá	8894 (67,61%)	6037 (60,97%)
Total general	13154 (100%)	9901 (100%)

Fuente: elaboración propia

La mayor cantidad de nacimientos se presentó en Bogotá, de los cuales el 59,57% fueron casos. En Bogotá, la mayor cantidad de nacimientos tuvieron alguna malformación (casos).

A continuación, se enuncian los síntomas y síntomas de importancia clínica reportados en las gestantes (Tabla 15).

Tabla 15.

Signos y síntomas de relevancia clínica		
	Casos	Controles
Signo / síntoma	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)

Náuseas	1788 (52,89%)	1692 (53,12%)
Emesis	1421 (36,72%)	1250 (39,25%)
Cefalea	982 (29,05%)	864 (27,13%)
Mareo	218 (6,45%)	194 (6,09%)
Dolor	88 (2,60%)	77 (2,42%)
Epigastralgia	69 (2,04%)	40 (1,26%)
Fiebre	59 (1,74%)	36 (1,13%)
Edema	47 (1,39%)	43 (1,35%)
Diarrea	39 (1,15%)	30 (0,94%)
Reflujo	18 (0,53%)	26 (0,82%)
Disuria	14 (0,41%)	28 (0,88%)
Lumbalgia	8 (0,24%)	11 (0,34%)
Cólico	11 (0,32%)	8 (0,25%)
Hipertensión	9 (0,27%)	2 (0,06%)
Preeclampsia	2 (0,06%)	3 (0,09%)
Total gestantes con síntomas durante embarazo	3380 (100%)	3185 (100%)

Fuente: elaboración propia

La Tabla 15 muestra la frecuencia absoluta y relativa de síntomas del embarazo, en donde los síntomas mayormente reportados fueron emesis, náuseas y cefalea.

Por otra parte, se reportan las comorbilidades mayormente presentadas en gestantes con hijos nacidos con algún tipo de malformación (Tabla 16).

Tabla 16.

Comorbilidades más frecuentes		
	Casos	Controles
Comorbilidad	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
Hipotiroidismo	276 (21,2%)	215 (16,51%)
Asma	98 (7,53%)	94 (7,22%)
Gastritis	88 (6,76%)	60 (4,61%)
DMG	71 (5,45%)	35 (2,69%)
Hipertensión gestacional	63 (4,84%)	50 (3,84%)
Anemia	38 (2,92%)	30 (2,3%)
Total gestantes con comorbilidades durante embarazo	1302 (100%)	1127 (100%)

Fuente: elaboración propia

A continuación, se relacionan los códigos ECLAMC y nombres de malformaciones congénitas mayormente presentadas en las gestantes (Tabla 17).

Tabla 17.

Malformaciones		
Código ECLAMC de malformación	Nombre de malformación	Frecuencia (%)
74511	Apéndice preauricular, cerca de la oreja	1058 (6,75%)
75930	Down, cariotipo: sin o sai	533 (3,40%)
75501	Polidactilia postaxial, 5o dedo, mano/s	390 (0,025%)
754011	Pie cavo reductible o postural	335 (2,14%)
74541	Seno o fistula preauricular o auricular	302 (1,93%)
IGH1	Malformaciones congénitas múltiples	293 (1,87%)
7492	Labio leporino con paladar hendido	241 (1,54%)
754014	Pie equino: equinovaro, equinovalgo irreductible o estructural	232 (1,48%)
746SA	Defecto del tabique auricular	229 (1,46%)
75713	Nevus marrón, café-con-leche, café, castaño	208 (1,33%)
746NE	Cardiopatía no especificada	198 (1,26%)
75210	Criptorquidia	188 (1,20%)
746SV	Defecto del tabique ventricular	184 (1,17%)
75561	Subluxación, ortolani, displasia	178 (1,14%)
75321	Defectos obstructivos de la pelvis renal y del uréter	177 (1,13%)
75320	Hidronefrosis congénita; potter iv lateralidad ne	175 (1,12%)
75723	Defecto pilonidal o sacrocoxígeo de todo tipo	169 (1,08%)
22701	Hemangioma plano	143 (0,91%)
75504	Polidactilia preaxial, 1o dedo, mano/s	139 (0,89%)
55115	Gastrosquisis defecto paraumbilical, paramedial, ab	136 (0,87%)
75608	Hipotelorismo ocular	131 (0,84%)
75222	Hipospadias balánica o glandular, 1er grado	120 (0,766%)
75502	Polidactilia postaxial, 5o dedo, pie/s	100 (0,64%)
Otras malformaciones		9807 (62,60%)

Fuente: elaboración propia

7.2. Variables cuantitativas base de datos en general

A continuación, se relaciona el análisis estadístico realizado para peso de recién nacidos casos y controles (Tabla 18).

Tabla 18.

Peso de recién nacidos en casos y controles		
Medida estadística	Valor numérico	
	Casos	Controles
Media*	2840,43	3052,90
Desviación estándar	668,83	494,58
p-valor	< 0,5	

Fuente: elaboración propia

Seguidamente, se realizó análisis estadístico del peso de las gestantes al inicio y al final de la gestación en casos y controles (Tablas 19 y 20).

Tabla 19.

Peso de madres al inicio de la gestación en casos y controles		
Medida estadística	Valor numérico	
	Casos	Controles
Media*	60,35	59,29
Desviación estándar	37,06	26,03
p-valor	< 0,5	

Fuente: elaboración propia

Tabla 20.

Peso de madres al final de la gestación en casos y controles		
Medida estadística	Valor numérico	
	Casos	Controles
Media	73,01	72,68
Varianza de la muestra	2033,02	1645,91
p-valor	> 0,5	

Fuente: elaboración propia

Seguidamente, se realizó análisis estadístico de la talla de las gestantes en casos y controles (Tabla 21).

Tabla 21.

Talla de madres en casos y controles		
Medida estadística	Valor numérico	
	Casos	Controles
Media	158,39	158,39
Varianza de la muestra	82,49	86,11
p-valor	< 0,5	

Fuente: elaboración propia

7.3. Variables cualitativas: Diabetes

A continuación, se relaciona número de nacimientos por año de madres con diabetes, reportados en la Base de datos anonimizada de (Tabla 22).

Tabla 22.

Nacimientos de madres diabéticas por año		
	Casos	Controles
Año	Número de nacimientos (%)	Número de nacimientos (%)
2006	1 (0,25%)	3 (0,76%)
2008	6 (0,6%)	1 (0,1%)
2009	2 (0,27%)	6 (0,81%)
2010	1 (0,1%)	2 (0,22%)
2011	5 (0,23%)	5 (0,23%)
2012	10 (4,38%)	12 (5,25%)
2013	5 (0,27%)	3 (0,16%)
2014	4 (0,32%)	2 (0,16%)

2015	5 (0,34%)	1 (0,07%)
2016	5 (0,35%)	1 (0,07%)
2017	2 (0,12%)	2 (0,12%)
2018	4 (0,35%)	2 (0,17%)
2019	19 (2,21%)	11 (1,28%)
Total	69 (0,40%)	51 (0,30%)

Fuente: elaboración propia

De la Tabla 22 se destaca que en los años 2012 y 2019 se reportaron la mayor cantidad de nacimientos, siendo el 2019 el año en el que se presentaron el mayor número de casos.

A continuación, se relaciona el tipo de parto que tuvieron las gestantes con diabetes al momento del alumbramiento (Tabla 23).

Tabla 23.

Tipo de parto de gestantes con diabetes		
	Casos	Controles
Tipo de parto	Número de nacimientos (%)	Número de nacimientos (%)
Cesárea	46 (66,67%)	25 (49,02%)
Eutócico	22 (31,88%)	26 (50,98%)
No reporta	1 (1,45%)	0 (0%)
Total general	69 (100%)	51 (100%)

Fuente: elaboración propia

Ahora bien, se relacionan los resultados asociados al sexo reportado de los niños nacidos durante los años en estudio hijos de madres diabéticas (Tabla 24).

Tabla 24.

Sexo de recién nacidos hijos de madres con diabetes		
	Casos	Controles
Sexo	Número de recién nacidos (%)	Número de recién nacidos (%)
Femenino	32 (46,38%)	24 (47,06%)
Masculino	37 (53,62%)	27 (52,94%)
Total general	69 (100%)	51 (100%)

Fuente: elaboración propia

Seguidamente se exponen los resultados asociados al número de nacimientos de madres con diabetes atendidos en distintos hospitales de Bogotá (Tabla 25).

Tabla 25.

Ubicación de hospital de proveniencia de nacimientos de madres con diabetes		
	Casos	Controles
Ubicación de hospital	Número de nacimientos (%)	Número de nacimientos (%)
Bogotá	47 (51,65%)	30 (41,67%)
Total general	91 (100,00%)	72 (100,00%)

Fuente: elaboración propia

A continuación, se enuncian los síntomas y signos de importancia clínica reportados en las gestantes con diabetes (Tabla 26).

Tabla 26.

Signos y síntomas en madres diabéticas		
	Casos	Controles
Signo o síntoma	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
Nausea	10 (14,50%)	11 (21,57%)
Emesis	10 (14,50%)	4 (7,84%)
Cefalea	8 (11,59%)	3 (5,88%)
Lumbalgia	1 (1,45%)	1 (1,96%)
Dolor abdominal	1 (1,45%)	0 (0%)
Fiebre	1 (1,45%)	0 (0%)
Mareo	1 (1,45%)	0 (0%)
Total gestantes con síntomas	20 (28,99%)	16 (31,37%)
Total gestantes sin síntomas	49 (71,01%)	35 (68,63%)

Fuente: elaboración propia

Si bien, la mayoría de gestantes reportaron no haber tenido síntoma alguno durante la gestación, los síntomas más comunes entre las gestantes con síntomas fueron náusea, cefalea y emesis.

A continuación, se detallan resultados sobre número de madres con diabetes aislada o con alguna otra comorbilidad asociada (Tabla 27).

Tabla 27.

Madres con diabetes aislada o con otra comorbilidad asociada		
	Casos	Controles
	Cantidad (%)	Cantidad (%)
Diabetes asociada a comorbilidades	17 (24,64%)	14 (27,45%)
Diabetes aislada	52 (75,36%)	37 (72,55%)
Total	69 (100%)	51 (100%)

Fuente: elaboración propia

Por otra parte, se reportan las comorbilidades mayormente presentadas en gestantes con hijos nacidos con algún tipo de malformación (Tabla 28).

Tabla 28.

Comorbilidades más frecuentes		
	Casos	Controles
Comorbilidad	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
Hipotiroidismo	7 (36,84%)	5 (38,46%)
Hipertensión	4 (21,05%)	3 (23,07%)
Asma	1 (5,26%)	2 (15,38%)
Anemia ferropriva	1 (5,26%)	1 (7,69%)

Dislipidemia	0 (0%)	1 (7,69%)
Gastritis severa	0 (0%)	1 (7,69%)
Tumor de células gigantes miembro inferior izquierdo	1 (5,26%)	0 (0%)
Retinopatía diabética	1 (5,26%)	0 (0%)
Hipercolesterolemia	1 (5,26%)	0 (0%)
Preclamsia	1 (5,26%)	0 (0%)
Migraña	1 (5,26%)	0 (0%)
Neoplasia intraepitelial cervical-1	1 (5,26%)	0 (0%)
Obesidad	0 (0%)	0 (0%)
Total	19 (100%)	13 (100%)

Fuente: elaboración propia

A continuación, se relacionan los códigos ECLAMC y nombres de malformaciones congénitas mayormente presentadas en las gestantes con diabetes (Tabla 29).

Tabla 29.

Malformaciones más frecuentes		
Código ECLAMC de malformación	Nombre de malformación	Frecuencia
746SA	Defecto del tabique auricular	5 (4%)
75930	Down, cariotipo: sin o sai	4 (3,2%)
746SV	Defecto del tabique ventricular	4 (3,2%)
74511	Apéndice preauricular, cerca de la oreja	3 (2,4%)
75501	Polidactilia postaxial, 5o dedo, mano/s	3 (2,4%)
754014	Pie equino: equinovaro, equinovalgo irreductible o estructural	3 (2,4%)
746NE	Cardiopatía no especificada	3 (2,4%)
75504	Polidactilia preaxial, 1o dedo, mano/s	3 (2,4%)
Otras malformaciones		97 (77,6%)

Fuente: elaboración propia

Seguidamente, se relacionan las frecuencias absolutas y relativas porcentuales de las madres gestantes con Diabetes, bien sea DMG o DM1, DM2, DMPG (DMPG) (Tabla 30). A su vez, se relaciona tabla de casos de DMPG y gestacional por año (Tabla 31).

Tabla 30.

Tipo de diabetes presentada en gestantes		
Tipo de Diabetes	Número y porcentaje de gestantes con diabetes	
	Casos	Controles
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
DMPG	34 (49,27%)	15 (29,41%)
DMG	35 (50,72%)	36 (70,59%)
Total general	69 (100%)	51 (100%)

Fuente: elaboración propia

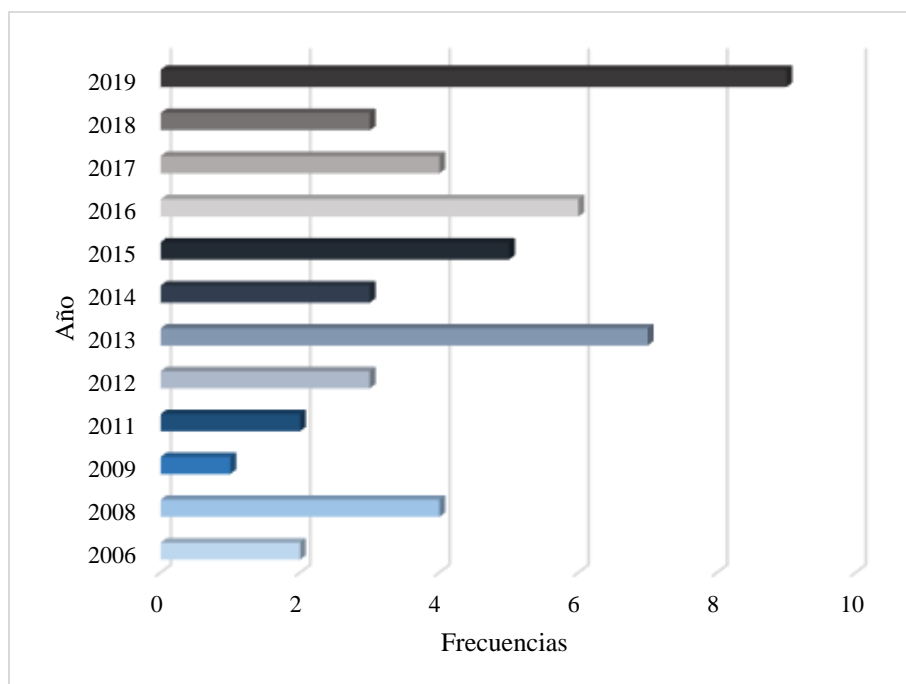
En la Tabla 30 se relacionan el número de casos y controles, discriminando si son hijos de madres con DMPG o con DMG. El mayor número de casos puede obedecer a que la diabetes durante el embarazo está indicada como una enfermedad de mayor teratogenicidad cuando su desarrollo es crónico, desde antes del embarazo.

Tabla 31.

Número de gestantes con DMPG y gestacional por año					
Año	DMPG		DMG		Total general (%)
	Casos (%)	Controles (%)	Casos (%)	Controles (%)	
2006	1 (0,25%)	1 (0,25%)	N/A	2 (0,5%)	4 (1%)
2007	N/A	N/A	N/A	1 (0,20%)	1 (0,20%)
2008	2 (0,20%)	2 (0,20%)	4 (0,40%)	4 (0,40%)	12 (1,20%)
2009	N/A	1 (0,13%)	2 (0,27%)	1 (0,13%)	4 (0,53%)
2010	N/A	N/A	1 (0,11%)	N/A	1 (0,11%)
2011	2 (0,092%)	N/A	3 (0,14%)	5 (0,23%)	10 (0,462%)
2012	2 (0,87%)	1 (0,043%)	8 (0,35%)	11 (0,48%)	22 (1,743%)
2013	4 (0,22%)	3 (0,16%)	1 (0,055%)	N/A	8 (0,435%)
2014	2 (0,16%)	1 (0,08%)	2 (0,16%)	1 (0,08%)	6 (0,48%)
2015	4 (0,28%)	1 (0,07%)	1 (0,07%)	N/A	6 (0,94%)
2016	5 (0,35%)	1 (0,07%)	N/A	N/A	6 (0,42%)
2017	2 (0,12%)	2 (0,12%)	N/A	N/A	4 (0,24%)
2018	2 (0,17%)	1 (0,09%)	2 (0,17%)	1 (0,09%)	6 (0,52%)
2019	8 (0,93%)	1 (0,12%)	11 (1,28%)	10 (1,17%)	30 (3,5%)
Total general	34	15	35	36	120

Fuente: elaboración propia

Gráfico 1. Nacimientos de madres con DMPG por año



Fuente: elaboración propia

A continuación, se ilustra una tabla (Tabla 32) y gráfica (Gráfico 2) donde se relacionan el número de gestantes con DMPG y gestacional, con el tipo de medicamento que usa para tratamiento de la Diabetes.

Tabla 32.

Medicamentos utilizados para tratamiento de Diabetes					
Medicamento	DMPG		DMG		Total general
	Casos (%)	Controles (%)	Casos (%)	Controles (%)	
Insulina	13 (72,22%)	4 (66,66%)	0 (0%)	0 (0%)	17
Hipoglicemiantes orales	5 (27,77%)	2 (33,33%)	3 (100%)	0 (0%)	10
Total general	18 (100%)	6 (100%)	3 (100%)	0 (0%)	27

Fuente: elaboración propia

7.4. Variables cualitativas: DMPG

A continuación, se relaciona número de nacimientos por año de madres con DMPG, reportados en la Base de datos anonimizada de (Tabla 33).

Tabla 33.

Nacimientos de madres diabéticas crónica por año		
	Casos (%)	Controles (%)
Año	Número de nacimientos (%)	Número de nacimientos (%)
2006	1 (0,25%)	1 (0,25%)
2008	2 (0,20%)	2 (0,20%)
2011	2 (0,09%)	1 (0,04%)
2012	2 (0,09%)	1 (0,04%)
2013	4 (0,22%)	3 (0,16%)

2014	2 (0,16%)	1 (0,08%)
2015	4 (0,28%)	1 (0,07%)
2016	5 (0,35%)	1 (0,07%)
2017	2 (0,12%)	2 (0,12%)
2018	2 (0,17%)	1 (0,09%)
2019	8 (0,93%)	1 (0,12%)
Total general	34 (0,22%)	15 (0,09%)

Fuente: elaboración propia Total: 15393

En la Tabla 33 se muestra una mayor proporción de nacimientos en los años 2012 y 2017, de los cuales fueron recién nacidos con malformación.

A continuación, se relaciona el tipo de parto que tuvieron las gestantes con DMPG al momento del alumbramiento (Tabla 34).

Tabla 34.

Tipo de parto de gestantes		
	Casos	Controles
Tipo de parto	Número de nacimientos (%)	Número de nacimientos (%)
Cesárea	26 (76,47%)	6 (40%)
Eutócico	8 (23,53%)	9 (60%)
Total general	34 (100%)	15 (100%)

Fuente: elaboración propia

Ahora bien, se relacionan la frecuencia del sexo reportado de los niños nacidos durante los años en estudio hijos de madres diabéticas crónicas casos y controles (Tabla 35).

Tabla 35.

Sexo de recién nacidos hijos de madres con DMPG		
	Casos	Controles
Sexo	Número de recién nacidos (%)	Número de recién nacidos (%)
Femenino	15 (44,12%)	7 (46,67%)
Masculino	19 (55,88%)	8 (53,33%)
Total general	34 (100%)	15 (100%)

Fuente: elaboración propia

Seguidamente se exponen los resultados asociados al número de nacimientos de madres con DMPG atendidos en distintos hospitales de Bogotá (Tabla 36).

Tabla 36.

Ubicación de hospital de nacimientos de madres con DMPG		
	Casos	Controles
Ubicación de hospital	Número de nacimientos (%)	Número de nacimientos (%)
Bogotá	31 (83,78%)	13 (76,47%)
Total general	37 (100%)	17 (100%)

Fuente: elaboración propia

La Tabla 36 permite constatar que la mayor cantidad de casos se presentó en la ciudad de Bogotá D.C., con el 83,78% de nacimientos reportados en dicha ciudad.

A continuación, se enuncian los síntomas y signos de importancia clínica reportados en las gestantes con DMPG (Tabla 37).

Tabla 37.

Signos y síntomas en madres diabéticas crónica		
Signo o síntoma	Frecuencia de casos (%)	Frecuencia de controles (%)
Emesis	7 (13%)	3 (20%)
Náusea	6 (11%)	3 (26,66%)
Cefalea	5 (9%)	2 (13,33%)
Lumbalgia	1 (2%)	0 (0%)
Fiebre	1 (2%)	0 (0%)
Mareo	1 (2%)	0 (0%)
Total gestantes con síntomas	12 (22%)	7 (46,67%)
Total gestantes sin síntomas	22 (40%)	8 (53,33%)

Fuente: elaboración propia

A continuación, se detallan resultados sobre número de madres con DMPG aislada o con alguna otra comorbilidad asociada (Tabla 38).

Tabla 38.

Madres con diabetes aislada o con otra comorbilidad asociada		
	Casos	Controles
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
Diabetes asociada a comorbilidades	10 (29,41%)	4 (26,66%)
Diabetes aislada	24 (70,59%)	11 (73,33%)
Total	34 (100%)	15 (100%)

Fuente: elaboración propia

Por otra parte, se reportan las comorbilidades mayormente presentadas en gestantes con DMPG con hijos nacidos con algún tipo de malformación (Tabla 39).

Tabla 39.

Comorbilidades más frecuentes		
Comorbilidad	Casos	Controles
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
Hipotiroidismo	6 (60%)	2 (50%)
Hipertensión	3 (30%)	1 (25%)
Retinopatía diabética	1 (10%)	0 (0%)
Asma	0 (0%)	1 (25%)

Hipercolesterolemia	1 (10%)	0(0%)
Preclamsia	1 (10%)	0 (0%)
Migraña	1 (10%)	0 (0%)
Total	10 (100%)	4 (100%)

Fuente: elaboración propia

Ahora bien, se muestra una tabla con los códigos, nombres, frecuencias absoluta y relativa de las malformaciones presentes en DMPG (Tabla 41).

Tabla 40.

Nombre malformación	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Comunicación interauricular	9	15,00%
PDA ductus arterioso persistente	6	10,00%
Comunicación interventricular	6	10,00%
Cardiopatía no especificada	3	5,00%
Labio leporino	2	3,33%
Apéndice preauricular, cerca de la oreja	2	3,33%
Polidactilia preaxial ,1o dedo, mano/s	2	3,33%
Anomalía por reducción de miembro superior	1	1,67%
Hemangioma plano	1	1,67%
Diente neonatal, duro o sai	1	1,67%
Apéndice tragooral, lejos de la oreja	1	1,67%
Arteria umbilical única	1	1,67%
Malformación en boca: paladar, encía	1	1,67%
Paladar hendido incompleto	1	1,67%
Hepatomegalia	1	1,67%
Polidactilia postaxial,5o dedo, mano/s	1	1,67%
Polidactilia postaxial,5o dedo, pie/s	1	1,67%
Otras deformidades del miembro superior	1	1,67%
Subluxación, ortolani, displasia	1	1,67%
Luxación, rigidez, abduc. limitada cadera	1	1,67%
Edema generalizado, hidropsia	1	1,67%
Down, cariotipo: otros	1	1,67%
Edwards, cariotipo: con	1	1,67%
Pie cavo reductible o postural	1	1,67%

Anom. del cuerpo calloso (incluye septum pellucidum)	1	1,67%
Microtia grado i con estenosis o atresia del conducto auditivo	1	1,67%
Microtia grado ii con estenosis o atresia del conducto	1	1,67%
Deformidad de oreja sin estenosis o atresia del conducto auditivo	1	1,67%
Hipoplasia corazón izquierdo	1	1,67%
Otras cardiopatías	1	1,67%
Anomalía de la aorta	1	1,67%
Transposición grandes vasos	1	1,67%
Anomalía de la tricúspide	1	1,67%
Anomalía de la pulmonar	1	1,67%
Ventrículo único	1	1,67%
Malformaciones congénitas múltiples	1	1,67%
Síndrome de hipoplasia del corazón derecho	1	1,67%
Total	60	100,00%

Fuente: elaboración propia

Por otra parte, teniendo en cuenta que las cardiopatías son uno de los tipos de defectos congénitos más frecuentes generados por embriopatía diabética, la siguiente tabla muestra las cardiopatías presentadas en recién nacidos hijos de madres con diagnóstico de DMPG (Tabla 41).

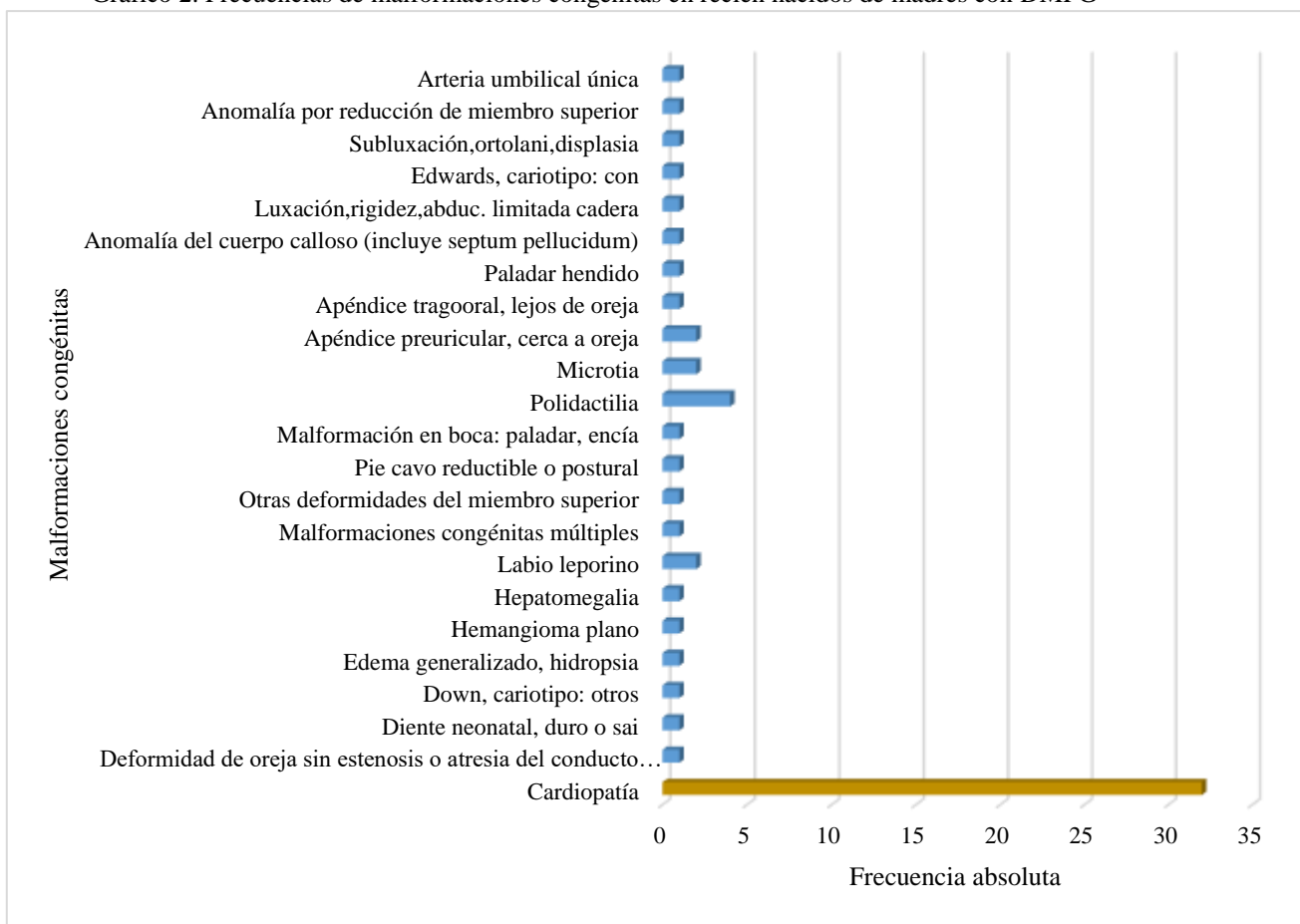
Tabla 41.

Malformaciones cardiacas presentes en recién nacidos hijos de madres con DMPG		
Nombre de malformación ECLAMC	Frecuencia	Porcentaje
Comunicación interauricular	9	27,27%
PDA ductus arterioso persistente	6	18,18%
Comunicación interventricular	6	18,18%
Cardiopatía no especificada	3	9,09%
Hipoplasia corazón izquierdo	1	3,03%
Otras cardiopatías	1	3,03%
Anomalía de la aorta	1	3,03%
Transposición grandes vasos	1	3,03%
Anomalía de la tricúspide	1	3,03%

Anomalía de la pulmonar	1	3,03%
Ventrículo único	1	3,03%
Síndrome de hipoplasia del corazón derecho	1	3,03%
Total general	33	100,00%
Porcentaje con respecto a otras malformaciones		55%

Fuente: elaboración propia

Gráfico 2. Frecuencias de malformaciones congénitas en recién nacidos de madres con DMPG



Fuente: elaboración propia

Finalmente, se expone la frecuencia de mujeres con DMPG que durante su embarazo consumió cigarrillo y alcohol asociado al tipo de malformación que presentó su progeñie (Tabla 42).

Tabla 42.

Consumo de cigarrillo y de alcohol asociado al desarrollo de malformaciones congénitas en madres con DMPG			
Alcohol / Cigarrillo	Frecuencia	Momento del embarazo	Tipo de malformación (código ECLAMC y nombre) presentada
Cigarrillo	Casos: 4	<ul style="list-style-type: none"> • 1 solo en etapa pregestacional • 2 en etapa pregestacional y en primer trimestre 	746SV: defecto del tabique ventricular 746NE: cardiopatía no especificada

		<ul style="list-style-type: none"> • 1 no estipula momento del embarazo 	746PD: PDA ductus arterioso persistente
	Controles: 1	<ul style="list-style-type: none"> • 1 solo en etapa pregestacional 	75939: Síndrome de Down
Alcohol	Casos: 4	<ul style="list-style-type: none"> • 1 en primer y segundo trimestre • 2 en periodo pregestacional y primer trimestre • 1 no estipula momento del embarazo 	746SV: defecto del tabique ventricular 746NE: cardiopatía no especificada 746PD: PDA ductus arterioso persistente 22701: Hemangioma plano
	Controles: 1	<ul style="list-style-type: none"> • 1 no estipula momento del embarazo 	75501: Polidactilia postaxial, 50 dedo, mano/s 75502: Polidactilia postaxial, 50 dedo, pie/s

Fuente: elaboración propia

7.5. Variables cuantitativas: DMPG

Seguidamente, se realizó análisis estadístico del peso de las gestantes al inicio y al final de la gestación en casos y controles (Tablas 43 y 44).

Tabla 43.

Peso de madres con DMPG al inicio de la gestación en casos y controles		
Medida estadística	Valor numérico	
	Casos	Controles
Media	65,58	70,89
Desviación estándar	12,58	16,95
p-valor	> 0,05	

Fuente: elaboración propia

Tabla 44.

Peso de madres con DMPG al final de la gestación en casos y controles		
Medida estadística	Valor numérico	
	Casos	Controles
Media	74,86	79,44
Desviación estándar	14,002	16,84
p-valor	< 0,5	

Fuente: elaboración propia

Seguidamente, se realizó análisis estadístico de la talla de las gestantes con DMPG en casos y controles (Tabla 45).

Tabla 45.

Talla de madres en casos y controles		
Medida estadística	Valor numérico	
	Casos	Controles
Media	157,16	159,78
Desviación estándar	5,37	6,32
p-valor	< 0,5	

Fuente: elaboración propia

7.6. Análisis de variables cuantitativas: DMG

A continuación, se relaciona número de nacimientos por año de madres con DMG, reportados en la Base de datos anonimizada de (Tabla 46).

Tabla 46.

Nacimientos de madres con DMG por año		
	Casos	Controles
Año	Número de nacimientos (%)	Número de nacimientos (%)
2008	4 (0,4%)	2 (0,2%)
2009	2 (0,27%)	1 (0,13%)
2010	1 (0,11%)	4 (0,44%)
2011	3 (0,14%)	1 (0,046%)
2012	8 (0,35%)	5 (0,22%)
2013	1 (0,05%)	11 (0,602%)
2014	2 (0,16%)	0 (0%)
2015	1 (0,07%)	1 (0,07%)
2018	2 (0,17%)	1 (0,09%)
2019	11 (1,28%)	10 (1,17%)
Total general	35 (0,26%)	36 (0,26%)

Fuente: elaboración propia

A continuación, se relaciona el tipo de parto que tuvieron las gestantes con DMG al momento del alumbramiento (Tabla 47).

Tabla 47.

Tipo de parto de gestantes con DMG		
	Casos	Controles
Tipo de parto	Número de nacimientos (%)	Número de nacimientos (%)
Cesárea	20 (57,14%)	19 (52,78%)
Eutócico	14 (40%)	17 (47,22%)
No reporta	1 (2,86%)	0 (0%)
Total general	35 (100%)	36 (100%)

Fuente: elaboración propia

Ahora bien, se relacionan los resultados asociados al sexo reportado de los niños nacidos durante los años en estudio hijos de madres con DMG (Tabla 48).

Tabla 48.

Tabla de frecuencias del sexo de hijos con malformación de madres con DMG		
	Casos	Controles
Sexo	Frecuencia absoluta (%)	Frecuencia absoluta (%)
Femenino	17 (48,57%)	17 (47,22%)

Masculino	18 (51,43%)	19 (52,78%)
Total general	35 (100%)	35 (100%)

Fuente: elaboración propia

Seguidamente se exponen los resultados asociados al número de nacimientos de madres con DMG atendidos en distintos hospitales de Bogotá (Tabla 49).

Tabla 49.

Ubicación de hospital de nacimientos de madres con DMG		
	Casos	Controles
Ubicación de hospital	Número de nacimientos (%)	Número de nacimientos (%)
Bogotá	16 (29,63%)	17 (30,91%)
Total general	54 (100%)	55 (100%)

Fuente: elaboración propia

A continuación, se enuncian los síntomas y signos de importancia clínica reportados en las gestantes con DMG (Tabla 50).

Tabla 50.

Signos y síntomas en madres con DMG		
	Casos	Controles
Signo o síntoma	Frecuencia absoluta (%)	Frecuencia absoluta (%)
Náusea	4 (11,42%)	7 (19,44%)
Cefalea	3 (8,57%)	1 (2,78%)
Emesis	3 (8,57%)	1 (2,78%)
Lumbalgia	0 (0%)	1 (2,78%)
Dolor abdominal, no contracción	1 (2,86%)	0 (0%)
Total gestantes con síntomas	8 (22,86%)	9 (25%)
Total gestantes sin síntomas	27 (77,14%)	27 (75%)
Total general	35 (100%)	36 (100%)

Fuente: elaboración propia

A continuación, se detallan resultados sobre número de madres con DMG aislada o con alguna otra comorbilidad asociada (Tabla 51).

Tabla 51.

Madres con DMG aislada o con otra comorbilidad asociada		
	Casos	Controles
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
Diabetes asociada a comorbilidades	7 (20%)	10 (27,78%)
Diabetes aislada	28 (80%)	26 (72,22%)
Total	35 (100%)	36 (100%)

Fuente: elaboración propia

Por otra parte, se reportan las comorbilidades mayormente presentadas en gestantes con DMG con hijos nacidos con algún tipo de malformación (Tabla 52).

Tabla 52.

Comorbilidades más presentadas			
Casos		Controles	
Comorbilidad	Frecuencia (%)	Comorbilidad	Frecuencia (%)
Hipotiroidismo	1 (14,29%)	Hipotiroidismo	3 (30%)
Hipertensión	2 (28,57%)	Hipertensión	2 (20%)
Anemia ferropriva	1 (14,29%)	Anemia ferropriva	1 (10%)
Asma	1 (14,29%)	Asma	1 (10%)
Neoplasia intraepithelial cervical-1	1 (14,29%)	Gastritis severa	1 (10%)
Tumor de células gigantes miembro inferior izquierdo	1 (14,29%)	Obesidad	1 (10%)
Dislipidemia	0 (0%)	Dislipidemia	1 (10%)
Total	7 (100%)	Total	10 (100%)

Fuente: elaboración propia

Ahora bien, se muestra una tabla con los nombres, frecuencias absoluta y relativa de las malformaciones que se presentan en hijos de madres con DMG (Tabla 53).

Tabla 53.

Nombre malformación	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Defecto pilonidal o sacrocoxígeo de todo tipo	5	7,69%
Down, cariotipo: sino sai	4	6,15%
Seno o fístula preauricular o auricular	3	4,62%
Pie cavo reductible o postural	3	4,62%
Pie cavo reductible o postural	3	4,62%
Dilatación pielocalicial	3	4,62%
Retrognatía	2	3,08%
Criptorquidia	2	3,08%
Polidactilia postaxial, 50 dedo, mano/s	2	3,08%
Comunicación interauricular (SCV)	2	3,08%
Displasia renal, riñón con displasia multiquística, displasia renal (SR)	2	3,08%
Malformaciones de tórax/tronco	1	1,54%
Micrognatía leve o sai	1	1,54%
Hidrancencefalia	1	1,54%
Blefaroptosis o blefarofimosis	1	1,54%
Apéndice preauricular, cerca de la oreja	1	1,54%
Cuello corto y ancho	1	1,54%

Nariz sai	1	1,54%
Hipoplasia pulmonar	1	1,54%
Atresia esofágica con fístula traqueoesofágica de tipo ne	1	1,54%
Atresia esofagica con fte sup, prox, b de gross, iii-a de vogt	1	1,54%
Polidactilia preaxial, 10 dedo, mano/s	1	1,54%
Sindactilia mano/s 1-2	1	1,54%
Linea simiana	1	1,54%
Subluxación, ortolani, displasia	1	1,54%
Craneosinostosis	1	1,54%
Macrocefalia	1	1,54%
Hipotelorismo ocular	1	1,54%
Displasias esqueléticas. Excluye Osteogénesis imperfectas	1	1,54%
Hernia diafragmática	1	1,54%
Nevus negro	1	1,54%
Nevus marrón, café-con-leche, café, castaño	1	1,54%
Mancha mongólica	1	1,54%
Macrosomía	1	1,54%
Hernia diafragmática-polima	1	1,54%
Pies cavo	1	1,54%
Anom. del cuerpo calloso (incluye septum pellucidum)	1	1,54%
Holopros, arrinen, anom bulbof, ventr. Único, dis. Septoptica	1	1,54%
Microtia grado II con estenosis o atresia del conducto auditivo	1	1,54%
Deformidad de oreja sin estenosis o atresia del conducto auditivo	1	1,54%
Coarctación de la aorta	1	1,54%
PDA ductus arterioso persistente	1	1,54%
Sai genitales	1	1,54%
Riñón en herradura	1	1,54%
Malformaciones congénitas múltiples	1	1,54%
Total	65	100,00%

Fuente: elaboración propia

Ahora bien, teniendo en cuenta que las malformaciones del sistema cardiovascular están dentro de las más frecuentes, se relacionan en la siguiente tabla las cardiopatías presentadas en recién nacidos hijos de madres con diagnóstico de DMPG (Tabla 54).

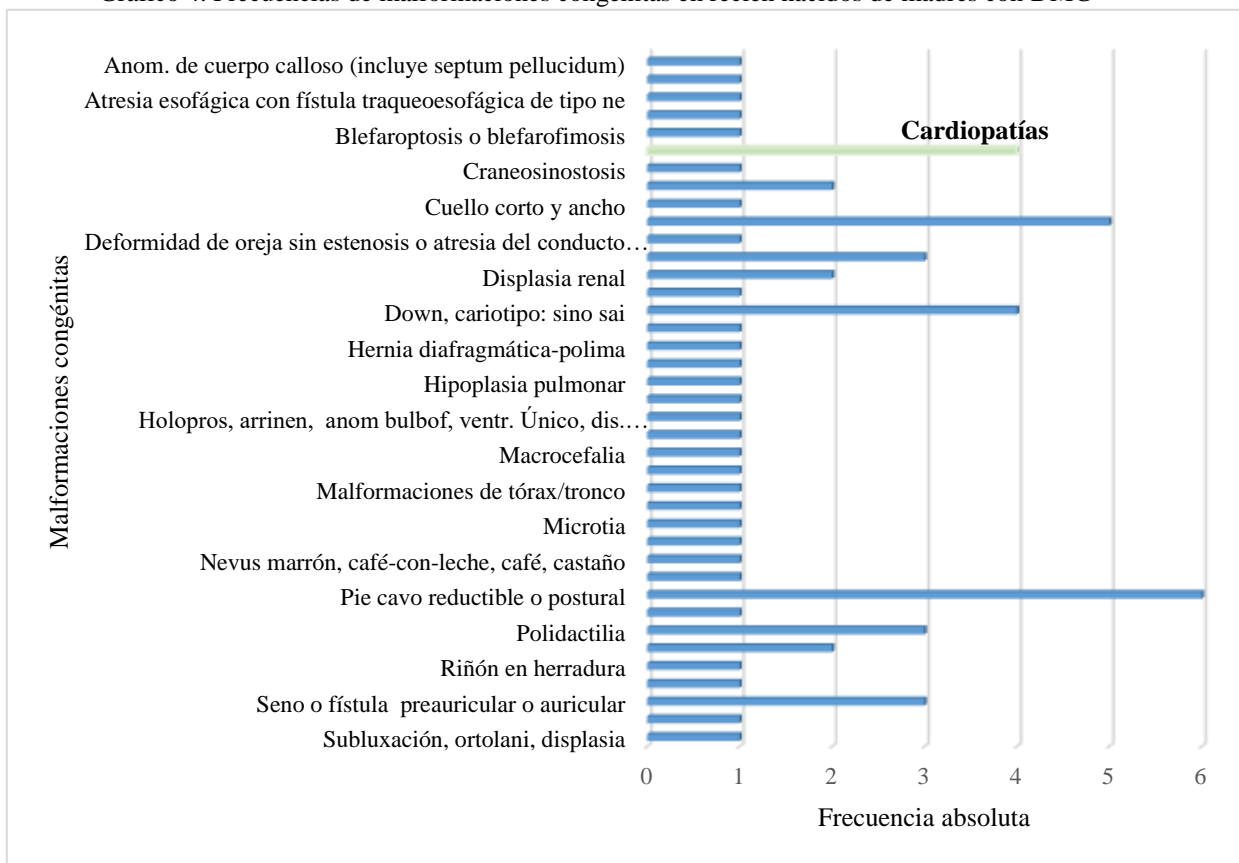
Tabla 54.

Malformaciones cardiacas presentes en recién nacidos hijos de madres con DMG		
Nombre de malformación ECLAMC	Frecuencia	Porcentaje
Coartacion de la aorta	1	25%

PDA ductus arterioso persistente	1	25%
Comunicación interauricular	2	50%
Total general	4	100%
Porcentaje con respecto a otras malformaciones		6,15%

Fuente: elaboración propia

Gráfico 4. Frecuencias de malformaciones congénitas en recién nacidos de madres con DMG



Fuente: elaboración propia

Finalmente, se expone la frecuencia de mujeres con DMG que durante su embarazo consumió cigarrillo y alcohol asociado al tipo de malformación que presentó su progeñie (Tabla 58).

Tabla 58.

Consumo de cigarrillo y de alcohol asociado al desarrollo de malformaciones congénitas en madres con DMG			
Alcohol / Cigarrillo	Frecuencia	Momento del embarazo	Tipo de malformación (código ECLAMC y nombre) presentada
Cigarrillo	Casos: 1	En periodo pregestacional	75640: Displasias esqueléticas excepto Osteogénesis imperfecta (75650)
Alcohol	Casos: 3	<ul style="list-style-type: none"> • 2 en periodo pregestacional • 1 en primer trimestre 	75024: Atresia esofágica con fístula traqueoesofágica superior, pro, B de Gross, III-A de Vogt 7532C: dilatación pielocalicial, lateralizado no especificada 74485: Blefartosis o Blefarofimosis

			7533C: Riñón en herradura lateralizado no especificado 74810: nariz sai 52404: Retrognatia 74553: Cuello corto y ancho 7563: Anomalías de tórax, costillas, esternón, clavículas, pelvis 754021
--	--	--	--

Fuente: elaboración propia

7.7. Variables cuantitativas: DMG

Seguidamente, se realizó análisis estadístico del peso de las gestantes al inicio y al final de la gestación en casos y controles (Tablas 59 y 60).

Tabla 59.

Peso de madres con DMG al inicio de la gestación en casos y controles		
Medida estadística	Valor numérico	
	Casos	Controles
Media	61,71	61,13
Desviación estándar	13,63	10,82
p-valor	< 0,5 (significativo)	

Fuente: elaboración propia

Tabla 60.

Peso de madres con DMG al final de la gestación en casos y controles		
Medida estadística	Valor numérico	
	Casos	Controles
Media	74,86	79,44
Desviación estándar	14,01	16,85
p-valor	< 0,5 (significativo)	

Fuente: elaboración propia

Seguidamente, se realizó análisis estadístico de la talla de las gestantes con DMPG en casos y controles (Tabla 61).

Tabla 61.

Talla de madres en casos y controles		
Medida estadística	Valor numérico	
	Casos	Controles
Media	157,16	159,78
Desviación estándar	5,37	6,32
p-valor	< 0,5	

Fuente: elaboración propia

7.8. Comparación de factores de riesgo entre casos y controles

Tabla 62.

Comparación de factores de riesgo entre casos y controles

Variable	Casos		Controles		p-valor	Chi-cuadrado
	Sí	No	Sí	No		
Madres con DMPG	34	15	10990	7954	0,142	2,15
Recién nacidos de sexo masculino (DMPG)	19	8	15	7	0,883718	0,02
Madres con DMG	35	36	10955	7918	0,17	1,88
Recién nacidos de sexo masculino (DMG)	18	19	17	17	0,901	0,02
Madres de recién nacidos con cardiopatías con DMPG	29	15	1891	7954	0,000001*	58,11
Madres de recién nacidos con cardiopatías con DMG	4	36	1916	7933	0,194	77

*Diferencia significativa

8. DISCUSIÓN

La existencia de diabetes (ya sea DMG o DMPG) durante el embarazo puede generar eventos adversos en el desarrollo del feto, como: , anomalías congénitas , muerte intrauterina, macrosomía, hipoglicemia neonatal, hiperbilirrubinemia, y síndrome de distrés respiratorio, y en la madre: Aborto espontáneo y preclamsia, , entre otros (44). Así pues, se constituye en factor de riesgo (en particular la DMPG) para el desarrollo de malformaciones congénitas como son las cardiopatías, siendo estas una de las malformaciones de mayor frecuencia, reportadas no solamente en la literatura sino en el presente trabajo de grado. Así mismo, en el presente estudio se da cuenta de la asociación existente entre el desarrollo de malformaciones congénitas y la presentación de diabetes antes del embarazo.

Comorbilidades en gestantes (toda la base de datos)

En la tabla 16 se presenta información acerca de las comorbilidades con mayor presentación durante el embarazo, como hipotiroidismo, asma, gastritis, DMG, hipertensión gestacional y anemia. Esto concuerda con la literatura al respecto, pues en un estudio realizado en mujeres en estado de gestación por Fridman y colaboradores (cols.) (45), y por Thakur y cols. (46) evidenciaron que dentro de las comorbilidades mayormente presentadas en su población de estudio están aquellas relacionadas en la Tabla 16, así como obesidad, desórdenes mentales y consumo de alcohol y/o tabaco.

Malformaciones congénitas en hijos de gestantes (toda la base de datos)

En la Tabla 17 se presenta la frecuencia de malformaciones, en la cual se observa una importante frecuencia de malformaciones cardíacas, cromosomales (Síndrome de Down), y de extremidades, de conformidad con lo observado en la literatura, como en un estudio europeo en el que se determina el tipo de malformación más común (según lo reportado en EUROCAT) y su prevalencia asociada (47). En dicho estudio se determinó Síndrome de Down como malformación cromosomal más prevalente, y de las malformaciones no cromosomales, defectos cardíacos, defectos de las extremidades, del tracto urinario y del SNC como las

malformaciones más prevalentes (47). Asimismo, en un estudio realizado en Sur América por Gili y cols. (48) reportan polidactilia como una malformación altamente frecuente en población con comorbilidades, así como Síndrome de Down, gastrosquisis, y labio leporino, conforme a lo descrito en la Tabla 17, la cual recoge información de la Base de datos anonimizada. En ese sentido, es posible concluir que los hallazgos asociados al tipo de malformaciones presentes en recién nacidos reportados en la Base de datos, corresponde a lo consignado en la literatura científica al respecto.

Peso de recién nacidos de gestantes (toda la base de datos)

A partir del análisis estadístico realizado, se logró determinar asociación estadísticamente significativa entre el bajo peso del recién nacido y el desarrollo de malformaciones congénitas. Esto concuerda con estudios de varios autores que han reportado la misma asociación (49–52).

Peso de madres al inicio y al final de la gestación (toda la base de datos)

A partir del análisis estadístico antes descrito, se determinó diferencia estadísticamente significativa entre madres del grupo caso y madres del grupo control respecto al peso de las madres al inicio de la gestación y el desarrollo de malformaciones congénitas; esto, a pesar de que la media de las tallas, tanto de madres de casos como madres de controles fue muy similar. Según la literatura científica, las madres con sobrepeso u obesidad presente antes de la gestación tienen una mayor probabilidad de presentar alteraciones en su metabolismo que conlleven al desarrollo de malformaciones congénitas, según lo describen Rankin J. y cols., y Mills J. L. y cols. en sus estudios (53,54). Esto puede verse reflejado en la media del peso al inicio de la gestación de las madres en el grupo caso, la cual es superior a la media de las madres del grupo control.

Talla de las gestantes (toda la base de datos)

En cuanto a la diferencia de talla de madres de casos y controles no fue estadísticamente significativa, de conformidad a lo reportado por Shaw G. M. y cols. (55), quienes obtuvieron una asociación negativa entre el riesgo de desarrollar defectos del tubo neural y la talla de las madres gestantes evaluando dos estudios de casos y controles basado en la población realizados en el estado de California, EE.UU. Lo anterior, permite inferir que la talla de las madres no es una variable materna determinante para el desarrollo de defectos congénitos, en particular DTN.

Tipo de parto de gestantes con diabetes

En la Tabla 23 se muestra que la mayoría de partos efectuados en maternas con diagnóstico de diabetes fue por cesárea. Ello puede estar asociado a que los embarazos que se desarrollan durante DMG pueden presentarse junto con otro tipo de comorbilidades (hipertensión y obesidad) (56) que pueden llevar a complicaciones maternas y finalmente a que el clínico opte por practicar un parto por cesárea (57). Además, otro de los causantes para efectuar partos por cesárea es en el caso de presentarse eventos que pongan en peligro tanto la vida del feto como de la madre, por ejemplo, frecuencia cardíaca fetal alterada, que puede ser indicativa de cardiopatías cardíacas (57).

Sexo de recién nacidos de gestantes con diabetes

Teniendo en cuenta los resultados presentados en la Tabla 24 se concluye que la mayoría de los nacimientos reportaron malformación (grupo caso, 57,5%), presentándose mayormente en hospitales de la ciudad de Bogotá D.C.

Signos y síntomas más frecuentes en gestantes con diabetes

En madres diabéticas, los signos y síntomas que presentan durante el embarazo pueden obedecer a la patogénesis de la diabetes o a una posible complicación de esta. Según Jarvis S, Nelson-Piercy C., las gestantes en condición de diabetes pueden experimentar complicaciones que se manifiestan con síntomas similares a los que se presentan durante el embarazo. Por ejemplo, la hiperglicemia característica de la diabetes e hipoglicemia por administración de insulina en cantidades mayores a las requeridas, no comer adecuadamente, y al ejercicio,

se pueden manifestar con dolor de cabeza, náuseas, vómitos, síntomas todos asociados a un embarazo normal (58). En ese sentido, los resultados reflejados en la Tabla 26 concuerdan con lo reportado en la literatura al respecto y podría explicar el hecho que síntomas como náuseas, vómito y cefalea sean de los más recurrentes entre las madres diabéticas.

Comorbilidades más frecuentes en gestantes con diabetes

A partir de la Tabla 28 las comorbilidades mayormente presentadas en embarazos diabéticos son hipotiroidismo, hipertensión y asma. Según Kitzmiller J. L. y cols. (59), las comorbilidades comúnmente asociadas a diabetes durante el embarazo son edad materna avanzada, obesidad, peroxidación lipídica, e inflamación sistémica de bajo grado. Sin embargo, en el presente análisis éstas no se reportaron dentro de las más frecuentes. De hecho, no se observaron pacientes con obesidad (tal vez por no registro en la historia clínica), y tan solo una paciente reportó dislipidemia.

Por otra parte, no obstante, según un artículo de revisión realizado en Nigeria (60), se mencionan comorbilidades asociadas a diabetes: asma, infecciones pulmonares, hipertensión, insuficiencia cardíaca, disfunción cognitiva y demencia, cáncer, neuropatía y retinopatía diabética, entre otras. Las comorbilidades halladas en el presente estudio concuerdan con lo reportado en este reporte, dado que, efectivamente, hubo pacientes que presentaron asma e hipertensión dentro de las más comunes, así como asma, cáncer y retinopatía diabética.

La asociación entre DMG e hipotiroidismo se ha reportado en la literatura científica (61). De hecho, se publicó que el riesgo relativo de tener DMG se aumenta con diagnósticos como hipotiroidismo manifiesto e hipotiroidismo subclínico. Por consiguiente, los resultados consignados en el presente trabajo de grado concuerdan con lo esperado y reportado.

Malformaciones congénitas más frecuentes en recién nacidos de gestantes con diabetes

La literatura científica informa que los defectos congénitos más comunes entre madres gestantes con alguna de las presentaciones de la diabetes, son: regresión caudal, situs inversus, uréter dúplex, agenesia renal, cardiopatías, DTN como anancefalia, anomalías cromosómicas (Trisomía 21) y defectos del sistema músculoesquelético (62,63). Lo relacionado en la Tabla 29 se correlaciona con lo descrito en la literatura, dado que las cardiopatías como Defecto del tabique auricular y Defecto del tabique ventricular son las más frecuentes, defectos del sistema músculoesquelético como Polidactilia preaxial, y Pie equino también son recurrentes; así como el Síndrome de Down.

La asociación de diabetes con anomalías cromosómicas no es común; sin embargo, en un estudio se reportó este evento junto con defecto del tabique atrioventricular; hecho que es congruente con el hallazgo de síndrome de Down como defecto congénito asociado a diabetes (62).

Medicamentos utilizados para tratamiento de la diabetes

A partir de la Tabla 32 es posible decir que los hipoglucemiantes orales no son el medicamento de primera elección para tratar la diabetes. De hecho, solamente 3 de las 27 pacientes (11,11%) con diagnóstico de diabetes era tratada con hipoglucemiantes orales. Esto puede correlacionarse con lo que se ha reportado en la literatura respecto del uso de estos, pues según Poolsup N. y cols. (64), el uso de estos medicamentos incrementa el riesgo de nacimientos pretérmino, macrosomía e hipoglicemia neonatal, y su uso no representa un beneficio estadísticamente muy significativo (reducir el riesgo de distocia de hombros, hipoglicemia neonatal, anomalías congénitas, y nacimientos de bajo peso al nacer) en comparación con el uso de insulina(64). Sin embargo, el uso de éstos en las 3 pacientes, puede estar motivado por el hecho que su uso representa una reducción significativa del riesgo de hipertensión gestacional y de los niveles posprandiales de glucosa.

Por otra parte, el uso de insulina en el 63% de las pacientes tratadas con medicamento, puede asociarse con el uso de la insulina como tratamiento *gold standard* de la DM1 y de la DMG no controlada (65).

Tipo de parto gestantes con DMPG

La práctica de cesárea como tipo de parto más adecuado en el contexto de diabetes durante el embarazo, observado en la tabla 34, se puede justificar con complicaciones que se presentan durante el parto en razón de macrosomía fetal y de muerte fetal (cuya incidencia se incrementa el contexto de DMPG) (66). Así también, los anteriores resultados corresponden con lo reportado en la literatura, puesto que, en un estudio de base poblacional con 314 madres diabéticas (DM1), el 44,3% de estas fueron sometidas a cesárea, debido a la presentación de alguna complicación, entre pre-eclampsia, macrosomía, sufrimiento fetal, presentación podálica, inducción de parto fallida y trabajo de parto obstruido (67).

Sexo de recién nacidos de gestantes con DMPG

En el presente estudio se evidenció más casos de sexo masculino, con una relación hombre:mujer de 1:0,79. Hallazgo que concuerda con lo encontrado en la literatura, puesto que en un estudio realizado por Zarante A. M. y cols., se encontró una mayor frecuencia de malformaciones congénitas en recién nacidos de sexo masculino, con una relación hombre:mujer de 1:1,22; así también, un estudio realizado en Holanda confirma los mismos hallazgos (12,7% en recién nacidos de sexo masculino vs. 3% de sexo femenino) (68). Esto se podría asociar (según autores del estudio realizado en Holanda) a que embriones del sexo masculino son más vulnerables al estrés oxidativo, lo cual los hace más proclives a desarrollar malformaciones congénitas (68,69).

Signos y síntomas más frecuentes en gestantes con DMPG

La Tabla 37 muestra como síntomas más recurrentes en mujeres con DMPG cuyos hijos presentaron malformación, cefalea, emesis y náusea. Aunque son más las madres con DMPG con estos síntomas en comparación con controles, concuerda con el tamaño de la población: el mayor número de mujeres sintomáticas con diabetes previamente diagnosticada, es proporcional al tamaño de la población de casos. No obstante, según la ADA, en mujeres gestantes con DM1 previa, los síntomas propios de la hipoglicemia suelen ser menos notorios durante la gestación (70).

Comorbilidades más frecuentes en madres con DMPG

La mayor cantidad de gestantes presentaron diabetes aislada en ausencia de otra comorbilidad. Lo anterior es posible atribuirlo a que estas gestantes pueden estar siendo controladas mediante tratamiento con medicamento o mediante dieta, lo que posiblemente disminuye los efectos negativos de la diabetes, evitando que se desarrollen otro tipo de comorbilidades. No obstante, según Mirghani Dirar A. y col. (71), el manejo de diabetes con tratamiento no garantiza que haya presentación de otro tipo de eventos adversos distintos a distocia de hombros, pre-eclampsia y macrosomía.

Malformaciones congénitas más frecuentes en recién nacidos de madres con DMPG

En la Tabla 40 se corrobora la mayor frecuencia de anomalías congénitas del sistema cardiovascular a consecuencia de la DMPG concordante con la literatura científica sobre el tema. De hecho, una recopilación realizada por Gabbay y cols. (62), en donde se citan varios estudios donde se evalúan los efectos de diferentes tipos de diabetes en la gestación, confirman este evento. En uno de estos estudios, realizado en Canadá, se reportó que el riesgo de presentar malformaciones congénitas aumenta 1,5 veces en los casos de madres con DM1 en comparación con controles (62). De manera similar, un estudio en Italia reportó que la tasa de defectos congénitos fue superior (5,9%) en hijos de madres con DM1 comparado con mujeres con DM2 (2%). Estos resultados, según los autores pueden atribuirse a dificultad en el control glicémico, incremento de la severidad de la enfermedad, episodios frecuentes de cetoacidosis e hipoglicemia (62). Sin embargo, otros estudios reportan mayor riesgo de desarrollar malformaciones congénitas en el contexto de DM2 (6,6%), en comparación con DM1 (2,9%). Razones para atribuir estos resultados son: negligencia en cuidado prenatal, control glicémico subóptimo previo a la concepción, suplementación inadecuada de folato, y obesidad materna. De otra parte, debido a que la incidencia de la obesidad y la DM2 han incrementado, y a que esta última tiende a tener un control glicémico menos riguroso, la DM2 como factor de riesgo para generar malformaciones congénitas adquiere mayor relevancia (62). Los mismos autores aseveran que la progenie de madres con DM1 tiene un

riesgo 3 veces mayor de presentar malformaciones congénitas del sistema cardiovascular, siendo defecto del tabique ventricular y PDA ductus arterioso persistente las más prevalentes (62).

De acuerdo con los resultados obtenidos del análisis estadístico realizado de la base de datos del proyecto marco del presente estudio, el tipo de malformación congénita más frecuente en los casos afectó al sistema cardiovascular, y corresponde al 55% de las malformaciones desarrolladas en el contexto de DMPG. Esto es consecuente con hallazgos previos reportados en la literatura científica que dan cuenta del incremento del riesgo de desarrollar cualquier fenotipo de cardiopatía con riesgos relativos (RR) que oscilan entre 2,74 y 13,8 (72). De hecho, en el mismo estudio se determinó un RR de 4,0 para el riesgo de presentar cardiopatía en el recién nacido de madre con DMPG. De manera similar, los hijos de madres con complicaciones diabéticas pregestacionales como coma, retinopatía, nefropatía, entre otras, tiene un riesgo mayor de cardiopatía que la descendencia de mujeres sin complicaciones por diabetes durante el embarazo (72).

Consumo de cigarrillo y alcohol en gestantes con DMPG

De la Tabla 42 se destaca que son más las madres que aceptan haber consumido alcohol y cigarrillo durante su embarazo en los casos que en los controles.

En primer lugar, el consumo de alcohol en individuos diabéticos incrementa los niveles de azúcar en sangre, reflejado en parámetros bioquímicos como glicemia en ayuno, y hemoglobina glucosilada (HbA1c), los cuales se hallan particularmente más elevados en individuos diabéticos que consumen alcohol (73). Por consiguiente, el alcohol impacta negativamente sobre la patogénesis de la diabetes, la cual durante el embarazo puede agravar el efecto teratogénico de la hiperglicemia sobre la morfogénesis fetal, y con ello, incrementar el riesgo de desarrollo de malformaciones congénitas.

Ahora bien, en cuanto al hábito del cigarrillo es importante mencionar que existe una relación lineal entre el número de cigarrillos consumidos y el riesgo de desarrollar malformación congénita única o malformaciones congénitas múltiples (74). A su vez, las malformaciones congénitas más frecuentes son paladar hendido o afectan principalmente los sistemas respiratorio, musculoesquelético, digestivo y cardiovascular (74). En ese sentido, los resultados del presente trabajo de grado corresponden a lo hallado en la literatura científica, pues las malformaciones congénitas presentadas en hijos de gestantes son de tipo cardiovascular (defecto de tabique ventricular, PDA, entre otras), y del sistema musculoesquelético. Por otra parte, en la literatura se reporta que el consumo de cigarrillo afecta la producción de insulina en ayuno, lo que causa un incremento transitorio de los niveles de glucosa en sangre, incidiendo negativamente sobre el efecto teratogénico de la hiperglicemia en el feto (75).

Peso de madres con DMPG al inicio y al final de la gestación

De las Tablas 43 y 44 se puede concluir que tanto casos como controles ganaron un peso aproximado de 9 kg. No es posible decir si el aumento fue normal o no, dado que no se tiene información respecto de si las gestantes tenían peso normal o si presentaban algún grado de obesidad previa al embarazo, en cuyo caso el aumento debería ser de 5 a 9,1 (IMC) en mujeres con algún grado de obesidad y en el caso de mujeres de peso normal el aumento debería ser de 11,5-16 (IMC) (76).

Talla de madres con DMPG

La literatura sobre el tema ha reportado que la baja estatura está asociada a un mayor riesgo de desarrollar obesidad o sobrepeso, así como presentar una tolerancia anormal a la glucosa, y esto en consecuencia lleva a resistencia a la insulina (77,78). La insulinoresistencia generará niveles de glucosa aumentados en sangre. De manera que, una mujer de talla baja tiene un factor de riesgo adicional para desarrollar diabetes pre-gestacional debido a una correlación directa entre la tolerancia anormal a la glucosa, resistencia a la insulina y la talla baja. La insulinoresistencia, y posteriormente la hiperglicemia generará principalmente DM2 o Síndrome metabólico, y por ende durante un posible embarazo la gestante tendrá un riesgo más elevado de que su descendencia desarrolle malformaciones congénitas.

Tipo de parto en gestantes con DMG

Según Maso G. y cols., la decisión del tipo de parto que practica el ginecobstetra en la gestante diabética (con DMG o DMPG) está determinada por factores como macrosomía del feto, y por posibilidad de muerte fetal (66). De hecho, se evidenció asociación importante entre edad gestacional avanzada, y muerte fetal, con pico a las 42 semanas de gestación (RR 1,34; IC 95% entre 1,2 – 1,5). Así también, estudios observacionales proporcionan algunas generalidades que motivan el uso de cesárea como tipo de parto ideal para embarazos con DMG (66). En primer lugar, los embarazos en diabéticas con DMG de edad gestacional de 40 semanas o superior, están más asociados a macrosomía, lo cual motiva la realización de cesárea; así también, el RR en pacientes con DMG se incrementa de manera importante en edades gestacionales superiores a las 39 semanas. Tercero, inducir cesárea entre las semanas 38 y 39 de gestación, reduce el riesgo de distocia de hombro, macrosomía y mortalidad perinatal. Todo lo anterior, concordando a lo observado en este estudio: el tipo de parto más realizado fue cesárea. En ese sentido, los resultados aquí presentados reflejan coherencia con lo reportado en la literatura descrita.

Sexo de recién nacidos de madres con DMG

En cuanto al sexo de los recién nacidos, embarazos de madres con DMG cuyo bebé es de sexo masculino, tiene mayor probabilidad de tener resultados perinatales adversos como macrosomía, infecciones neonatales así como desarrollo anormal del sistema nervioso, asociado posiblemente a malformaciones congénitas (79). De igual forma, Persson M. y Fadl H. confirman estos hallazgos, pues en su estudio que incluyó 8602 niños de embarazos únicos producto de madres con DMG, informan asociación estadísticamente significativa entre malformaciones congénitas mayores y el hecho de que el recién nacido sea de sexo masculino (OD 1,44; 1,07 – 1,93) (80).

Signos y síntomas de gestantes con DMG

El síntoma más frecuente entre aquellas gestantes con síntomas fueron las náuseas. Según la literatura, existe asociación entre mujeres con náuseas como síntoma durante el embarazo y el desarrollo de cardiopatías (81). Probablemente este hecho contribuyó como factor de riesgo para los casos de cardiopatía que se presentaron en el grupo de madres diagnosticadas con DMG.

Comorbilidades en gestantes con DMG

Hipertensión, la comorbilidad más presentada en madres con DMG, está reportada en la literatura de acuerdo a Ya-Wen Lin y cols., como una comorbilidad no solo asociada a tasas muy elevadas de partos pretérmino, sino también a tasas de incidencia mayores de defectos congénitos del sistema cardiovascular como PDA ductus arterioso persistente, comunicación interauricular (con OR respectivamente de 6.56 (4.46–9.65) y de 4.61 (3.22–6.58)), y otros desenlaces como síndrome de distrés respiratorio e hipoglicemia neonatal (82). En ese sentido, la hipertensión gestacional presenta un efecto sinérgico con la embriopatía diabética en la generación de defectos congénitos.

Malformaciones congénitas más frecuentes en recién nacidos de madres con DMG

Las malformaciones congénitas reportadas en los recién nacidos de madres con DMG tuvieron malformación con afectación principalmente de los sistemas musculo-esquelético, sistema nervioso central, sistema genitourinario y/o riñones, y sistema cardiovascular. Esto concuerda con hallazgos en la literatura, pues en un artículo de revisión se describe que los sistemas del cuerpo más afectados por malformaciones congénitas por embriopatía diabética en DMG son los ya mencionados, particularmente la región creaneofacial del sistema osteomuscular con malformaciones congénitas como labio leporino con o sin paladar hendido (83,84).

Sin embargo, según Yuxiao Wu y cols., la asociación entre DMG y un mayor riesgo de desarrollar anomalías congénitas en el recién nacido a causa de la embriopatía diabética en la gestante, no es tan determinante, pues en el mismo estudio, el análisis estadístico realizado para evaluar la asociación entre DMPG y el desarrollo de malformaciones congénitas, arroja RR de 0,83-5,7, en comparación con RR de 0,61-1,52 para el mismo análisis pero con DMG (84). En el presente trabajo de grado, se observaron frecuencias absolutas inferiores para la presentación de malformaciones congénitas en gestantes con DMG en comparación con DMPG. Ello puede atribuirse a que en la DMG los procesos de embriogénesis y morfogénesis sufren menores alteraciones en su

desarrollo a consecuencia de la teratogenicidad mediada por la hiperglicemia. De manera pues, el riesgo de generar malformaciones congénitas depende del grado de afectación del metabolismo de los carbohidratos durante el embarazo, en donde, a mayor alteración, otros eventos patológicos se presentan como defectos en las células β pancreáticas, así como resistencia aumentada a la insulina, contribuyendo a incrementar el riesgo de malformaciones congénitas (84).

Consumo de cigarrillo y alcohol en gestantes con DMG

En el presente trabajo de grado se observó un caso de gestante con DMG la cual fumó durante la gestación. En la literatura, por ejemplo, según Leite M. y cols. los defectos congénitos inducidos por efecto teratogénico del humo de cigarrillo son a nivel de sistema cardiovascular, sistema respiratorio, sistema digestivo y pie equinovaro. Sin embargo, en el presente estudio los hallazgos difieren, puesto que la anomalía congénita presentada fue a nivel de sistema osteomuscular. De hecho, los autores de dicho artículo reportan un OR para malformaciones que afectan este sistema por causa del hábito del cigarrillo inferior a 1, 0,90 (0,87-0,93) (74). No obstante, según Hackshaw A. y cols., el riesgo de generarse malformaciones congénitas particularmente afectando el sistema musculoesquelético, aumenta en un 16%, con un OR de 1,16 (1,05-1,27) (85).

De otra parte, en cuanto el mecanismo fisiopatológico, el humo de cigarrillo se ha visto que afecta la distribución de grasa abdominal o visceral, ello a su vez contribuye a la resistencia a la insulina, y finalmente al incremento de los niveles de glucosa en sangre (luego de ingerir carga de glucosa). Así mismo, está asociado a toxicidad pancreática, impactando negativamente la producción de insulina, y por ende en el control de niveles plasmáticos de glucosa, favoreciendo así la hiperglicemia (75). El efecto sinérgico del tabaco (con la embriopatía diabética) radica así también en el estímulo que este ejecuta sobre los niveles plasmáticos de catecolaminas, conduciendo así a intolerancia a la glucosa, y por ende a hiperglicemia mediada por producción hepática de glucosa (86).

En cuanto al consumo de alcohol, en el presente trabajo de grado se observó que los sistemas del cuerpo más afectados en malformaciones de recién nacidos de madres con DMG que consumieron alcohol durante el embarazo fue sistema músculo-esquelético, y cara y cuello. Sin embargo, la literatura reporta que los sistemas corporales más afectados son el SNC y los rasgos faciales de la cara, eventos asociados principalmente al Trastorno del espectro alcohólico (87). Por tanto, no es posible asociar las malformaciones obtenidas en el presente estudio con el efecto teratogénico del alcohol, puesto que no corresponden a lo comúnmente asociado al consumo de alcohol durante la gestación. Probablemente las malformaciones presentas en estas gestantes se atribuyan a la embriopatía propia de la DMG. También, según Kurita H. y cols., la asociación entre el consumo de alcohol con un riesgo incrementado de malformaciones congénitas en los sistemas nervioso y cardiovascular, así como en el sistema gastrointestinal y extremidades es estadísticamente no significativa (88). Cabe resaltar que en estos recién nacidos es conveniente realizarles seguimiento con el fin de evaluar posibles anomalías que puedan presentar en el neurodesarrollo del SNC.

Peso de madres con DMG al inicio y al final de la gestación

Con respecto al peso materno durante la gestación, la literatura ha descrito un aumento de peso más importante en gestantes que desarrollan DMG. De hecho, según un estudio retrospectivo de cohorte reportó que madres gestantes con DMG aumentaron su peso promedio en 14,8 lb en comparación con las 11,2 en el grupo control (89). En este estudio el peso promedio de las gestantes fue inferior al de los controles, lo cual difiere con estos hallazgos reportados en la literatura.

Talla de gestantes con DMG

La tabla 61 muestra que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la talla de madres de casos comparado con las madres de controles, en donde para las primeras la talla es inferior a las madres de controles. De lo anterior se podría decir que hay asociación entre una talla materna menor con el desarrollo de malformaciones congénitas. Ello se corresponde con lo descrito en un estudio de cohorte poblacional en donde Jing Li y cols., describen una asociación positiva entre talla materna inferior a 158 centímetros, con un riesgo

aumentado de desarrollar DMG (77,90). Ello a su vez incrementando el riesgo de desarrollar malformaciones congénitas a consecuencia de la embriopatía diabética.

Cardiopatías congénitas: DMPG vs. DMG

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre DMPG y el desarrollo de malformaciones congénitas que afectan el sistema cardiovascular, así como entre DMG y el desarrollo del mismo tipo de malformaciones. Los defectos más comunes para cada tipo de diabetes fueron Coartación de la aorta, PDA ductus arterioso persistente y Comunicación interauricular para DMG, 6,15% respecto de los demás tipos de malformaciones; en tanto para DMPG, los defectos cardíacos más frecuentes fueron Comunicación interauricular, PDA ductus arterioso persistente, Comunicación interventricular, Hipoplasia corazón izquierdo, Anomalía de la aorta, Transposición grandes vasos, Anomalía de la tricúspide, Anomalía de la pulmonar, Ventrículo único y Síndrome de hipoplasia del corazón derecho, 55% respecto de los demás tipos de malformaciones. Estos hallazgos corresponden con lo reportado en la literatura científica, pues Loffredo y cols. demuestran evidencias epidemiológicas del desarrollo de malformaciones cardíacas mayores, así como de anomalías atrioventriculares, defectos del flujo de salida cardíaco a consecuencia de afectación temprana del desarrollo del corazón (91).

Así también, es importante resaltar que DMPG genera mayor cantidad de defectos congénitos cardíacos que DMG. Ello concuerda con lo publicado en la literatura científica, pues según Yanqing Wu y cols., el hecho de cursar previamente al embarazo con DM1 y DM2 (DMPG) incrementa en cinco veces el riesgo de presentación de malformaciones cardíacas en recién nacidos hijos de madres con estas patologías (92). De hecho, el evento de padecer DM1 está asociado a un riesgo dos veces mayor de desarrollar malformaciones en recién nacidos, incluso si parámetros como hemoglobina glucosilada se han mantenido dentro de los rangos recomendados (< 6,5%); y, un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos en el feto se asocia a un mal control de la diabetes tres meses antes o tres meses después del momento estimado de la concepción (93). Según Ludvigsson, J. y cols., un posible mecanismo que explica el desarrollo de malformaciones congénitas asociado a niveles elevados de hemoglobina glucosilada, es que el medio hiperglicémico fetal estimula la expresión de genes que afectan el desarrollo del corazón del feto, y asimismo genera estrés oxidativo que lleva a disfunción mitocondrial y por ende a apoptosis celular, llevando a defectos cardíacos (93). Asimismo, se ha reportado que tanto la DM1 como la DM2 inducen estrés oxidativo al estimular peroxidación lipídica y la producción de superóxido en el neuroepitelio y en el tejido cardíaco en desarrollo (92). En el mismo estudio se confirmó que el entorno hiperglicémico de la DM2 generó malformaciones cardíacas a expensas de estrés oxidativo, estrés del retículo endoplásmico, con un consecuente excesivo aumento de apoptosis evidenciado con la formación de caspasas 3 y 8 en sitios puntuales del corazón como en las almohadillas endocárdicas, el miocardio ventricular, y el tracto de salida (92).

9. CONCLUSIONES

El análisis estadístico efectuado en el presente trabajo de grado de la población estudiada de recién nacidos de la ciudad de Bogotá D.C. permite concluir que existe asociación estadísticamente significativa entre DMG o pre-gestacional y el desarrollo de malformaciones congénitas, y de manera importante entre diabetes pre-gestacional y malformaciones congénitas.

De lo cual se resaltan que para el presente estudio se observaron un total de 120 madres gestantes con alguna presentación de diabetes, bien sea DMPG (ya sea DM1 o DM2) o DMG. De ellas, la mayor parte de las gestantes tuvieron parto por cesárea, la mayoría de los nacimientos de madres diabéticas fueron de sexo masculino, reportaron no haber tenido síntoma alguno durante la gestación, y los más comunes entre las gestantes con síntomas fueron náusea, cefalea y emesis. De igual forma, la mayoría de las gestantes presentaron diabetes aislada y las comorbilidades más frecuentes entre gestantes con diabetes fueron hipotiroidismo e hipertensión. Por otro lado, un número reducido de madres con diabetes recibieron tratamiento para diabetes durante la gestación y la mayoría recibió insulina.

En cuanto al tipo de diabetes, 10 madres con DMPG y 4 madres con DMG consumieron alcohol o cigarrillo.

El análisis estadístico evidenció asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de malformaciones congénitas con el hecho de que el recién nacido sea de sexo masculino, asociación descrita en la literatura científica y atribuida al hecho de que embriones del sexo masculino son más vulnerables al estrés oxidativo, haciéndolos más proclives a desarrollar malformaciones congénitas.

En cuanto a malformaciones presentes en hijos de madres con DMPG, dentro de las más frecuentes se hallan aquellas que afectan el sistema cardiovascular, hecho que es congruente con los resultados aquí descritos. En el caso de madres con DMG, las malformaciones congénitas reportadas en los recién nacidos de madres con DMG tuvieron malformación con afectación principalmente de los sistemas musculo-esquelético, sistema nervioso central, genitourinario y/o riñones, y cardiovascular, hecho que contrasta con la literatura que menciona estos sistemas como los más afectados. Sin embargo, se concuerda en que la DMPG es más determinante en el riesgo de generar malformaciones congénitas que la DMG pues hay mayor afectación del metabolismo de los carbohidratos durante el embarazo debido al tiempo de exposición del feto al efecto teratogénico hiperglicémico de la madre. En ese sentido, a mayor tiempo de alteración, otros eventos patológicos se presentan en simultáneo como defectos en las células β pancreáticas, así como resistencia aumentada a la insulina, lo cual contribuye a incrementar el riesgo de malformaciones congénitas.

No es posible asociar las malformaciones obtenidas en el presente estudio con el efecto teratogénico del alcohol, puesto que no corresponden a lo comúnmente asociado al consumo de alcohol durante la gestación. Tampoco es posible concluir y asegurar que el humo de tabaco tenga directa asociación con las malformaciones reportadas en los casos evaluados. Probablemente las malformaciones presentes en estas gestantes se atribuyan a la embriopatía propia de la DMG.

El aumento de peso en gestantes con DMG es congruente con lo presentado en la literatura; sin embargo, no hubo diferencia significativa entre los pesos de gestantes con diabetes en controles en comparación con casos.

10. RECOMENDACIONES

- Realizar consejería médica previa a la concepción en población con comorbilidades particularmente DM1 y DM2, con intolerancia a la glucosa, o con sobrepeso, con el fin de realizar control glicémico materno, planificar dietas, actividades y controlar factores de riesgo que generen defectos congénitos y que permitan mantener parámetros metabólicos dentro de rangos normales. De esta forma, se busca reducir la prevalencia de malformaciones congénitas en población con diabetes o en riesgo de desarrollarla durante la gestación.
- Continuar realizando seguimiento y vigilancia epidemiológica de nacimientos de madres diabéticas con el fin de determinar el sistema del cuerpo que con mayor frecuencia presenta alteración, para así adaptar políticas públicas a los requerimientos de atención de este tipo de eventos en salud en recién nacidos, en términos de tratamientos, asesorías, entre otros.
- Implementar políticas públicas que tengan como objetivo mejorar la operatividad de los mecanismos de tamizaje de recién nacidos con el fin de optimizar su cobertura, y así poder mejorar sustancialmente la calidad de vida de recién nacidos con malformaciones congénitas y de sus familias.

11. REFERENCIAS

1. World Health Organization. Congenital anomalies. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>. 2020.
2. González N, Misnaza S, Bayona R. Protocolo de vigilancia en salud pública: Defectos congénitos. Bogotá D.C.; 2020.
3. Manotas M, Sarmiento K, Ibañez-Morantes A, Suárez-Obando F, Gelvez N, López G, et al. Risk factors associated with congenital defects that alter hearing or vision in children born in the city of Bogotá between 2002 and 2016. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019 Nov;126.
4. García V, Páez S, Sarmiento K, Valencia S, Deáquiz B, Puentes S, et al. Descripción y prevalencia de las anomalías del sistema nervioso central en los programas de vigilancia de defectos congénitos en Bogotá y Cali, Colombia, en el periodo del 2001 a 2016. *Pediatría (Santiago)*. 2020 Jan 14;52(3).
5. Zarante I, Hurtado-Villa P, Walani SR, Kancherla V, López Camelo J, Giugliani R, et al. A consensus statement on birth defects surveillance, prevention, and care in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Pública*. 2019 Mar 1;43.
6. International Diabetes Federation. Global picture. In: *IDF DIABETES ATLAS* [Internet]. 9th ed. International Diabetes Federation.; 2019 [cited 2021 Aug 26]. p. 32–54. Available from: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf#page=38&zoom=auto
7. Zabihi S, Loeken MR. Understanding diabetic teratogenesis: Where are we now and where are we going? *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2010 Oct;88(10).
8. Departamento Nacional de Planeación. Objetivos del desarrollo sostenible: 3. Salud y bienestar. <https://www.ods.gov.co/es/objetivos/salud-y-bienestar>. 2019.
9. Castaño S. Informe de evento: Defectos congénitos. Periodo epidemiológico XIII, Colombia 2020 [Internet]. Bogotá D.C.; 2020. Available from: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/DEFECTOS CONGÉNITOS PE XIII 2020.pdf>
10. Rodríguez M, Tamayo Fernández M, Rivadeneira F. AGENTES TERATOGENICOS Y TERATOGENICIDAD [Internet]. Tamayo Fernández M, editor. Bogotá D.C.: Pontificia Universidad Javeriana; [cited 2021 Aug 27]. Available from: <https://www.javeriana.edu.co/documents/5782625/5901279/10+-+Teratogeno.pdf/8d22feb3-096b-4ddf-b31c-94a9bba1357c>
11. Gomella T, Eyal F, Bany-Mohammed F. Anomalías congénitas múltiples y frecuentes: síndromes secuencias y asociaciones. In: Gomella T, Eyal F, Bany-Mohammed F, editors. *Gomella Neonatología: Tratamiento, procedimientos, problemas durante la guardia, enfermedades y fármacos* [Internet]. 8va edició. McGraw Hill; 2020. Available from: <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezproxy.javeriana.edu.co/content.aspx?bookid=2928§ionid=249583793>.
12. Christianson A, Howson C, Modell B. MARCH OF DIMES. GLOBAL REPORT ON BIRTH DEFECTS: THE HIDDEN TOLL OF DYING AND DISABLED CHILDREN. White Plains; 2006.
13. Garne E, Loane M, Dolk H, Barisic I, Addor M-C, Arriola L, et al. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2012 Mar;94(3).
14. Leirgul E, Brodwall K, Greve G, Vollset SE, Holmstrøm H, Tell GS, et al. Maternal Diabetes, Birth Weight, and Neonatal Risk of Congenital Heart Defects in Norway, 1994–2009. *Obstet Gynecol*. 2016 Nov;128(5).
15. Tassinari S, Martínez-Vernaza S, Erazo-Morera N, Pinzón-Arciniegas MC, Gracia G, Zarante I. Epidemiology of congenital heart diseases in Bogotá, Colombia, from 2001 to 2014: Improved surveillance or increased prevalence? *Biomédica*. 2017 Jul 13;38.
16. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Jan 9;44(Supplement 1). Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/44/Supplement_1/S15.full.pdf
17. International Diabetes Federation. *IDF Atlas 9th Edition*. <https://www.diabetesatlas.org/en/>. 2019.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2017 Jul;130(1).
19. Padrón Aguilera OI, Santos Solí M, Vázquez Martínez VR, Torres González CJ, Barberis Pérez GB. Diabetes y malformaciones congénitas. Cienfuegos, 2005-2015. *MediSur* [Internet]. 2019;17(5):633–40. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-

- 897X2019000500633&lang=pt
20. Ministério da Saúde. Informações sobre Diabetes Gestacional no Brasil [Internet]. Lima; 2015 [cited 2021 Aug 27]. Available from: <https://www.paho.org/es/node/52448>
 21. Ruiz-Hoyos BM, Londoño-Franco ÁL, Ramírez-Aristizábal RA. Prevalencia de Diabetes Mellitus Gestacional por curva de tolerancia a la glucosa en semanas 24 a 28. Cohorte prospectiva en Armenia Colombia, 2015-2016. *Rev Colomb Obstet Ginecol* [Internet]. 2018 Jun 29 [cited 2021 Aug 26];69(2). Available from: http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v69n2/es_2463-0225-rcog-69-02-00108.pdf
 22. España-Dorado SA, González-Dagua YC, Riascos-Melo JJ, Ortiz-Martínez RA, Chaguendo-García JE. Prevalencia de diabetes gestacional e identificación de factores y resultados materno-perinatales asociados en Colombia, tras la implementación de los criterios de la IADPSG. *Rev la Fac Med* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 Aug 26];69(2). Available from: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/80195/76677>
 23. Rincón Torres DM, Villamizar Maldonado KY. INCIDENCIA DE DIABETES GESTACIONAL EN BUCARAMANGA DURANTE LOS AÑOS 2016 y 2017 [Internet]. [Bucaramanga]: UNIVERSIDAD DE SANTANDER UDES; 2018 [cited 2021 Aug 27]. Available from: [https://repositorio.udes.edu.co/bitstream/001/711/1/Incidencia de diabetes gestacional en Bucaramanga durante los años 2016 y 2017.pdf](https://repositorio.udes.edu.co/bitstream/001/711/1/Incidencia%20de%20diabetes%20gestacional%20en%20Bucaramanga%20durante%20los%20años%202016%20y%202017.pdf)
 24. Mendoza HR. DIABETES GESTACIONAL EN BARRANQUILLA, COLOMBIA [Internet]. Lima; 2015 Sep [cited 2021 Aug 27]. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/diabetes-gestacional-barranquilla-colombia>
 25. Youngwanichsetha S. RISK FACTORS FOR GESTATIONAL DIABETES MELLITUS. In: Coleman I, editor. *Gestational Diabetes: Risk Factors, Management and Outcomes* [Internet]. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2017 [cited 2021 Aug 26]. Available from: https://login.ezproxy.javeriana.edu.co/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=e000xww&AN=1455088&lang=es&site=eds-live&ebv=EB&ppid=pp_Cover
 26. Jiayue Z, Shujuan M, Chuhao C, Sisi L, Shilan W, Hongzhuan T. Research progress on etiology of gestational diabetes mellitus. *Glob Heal J*. 2018 Dec;2(4):19–27.
 27. Castillo A. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: GENERALIDADES. *Rev MÉDICA COSTA RICA Y CENTROAMÉRICA*. 2011;68:109–13.
 28. Dobjanschi C, Miulescu RD. Risk Factors For Gestational Diabetes – An Update. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2015 Jun 1;22(2).
 29. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr* [Internet]. 2016 May 18;27(2):89–94. Available from: http://cvja.co.za/onlinejournal/vol27/vol27_issue2/#35/z
 30. Plows J, Stanley J, Baker P, Reynolds C, Vickers M. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 26;19(11).
 31. Hosni A, El-twab SA, Abdul-Hamid M, Prinsen E, AbdElgawad H, Abdel-Moneim A, et al. Cinnamaldehyde mitigates placental vascular dysfunction of gestational diabetes and protects from the associated fetal hypoxia by modulating placental angiogenesis, metabolic activity and oxidative stress. *Pharmacol Res* [Internet]. 2021; Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85099615092&doi=10.1016%2Fj.phrs.2021.105426&partnerID=40&md5=565b0736eadd2f39254fdd86acbfd14>
 32. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY. Cunningham F, & Leveno K.J., & Bloom S.L., & Dashe J.S., & Hoffman B.L., & Casey B.M. & SCY. *Teratología, agentes fetotóxicos y teratógenos*. In: Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY. Cunningham F, & Leveno K.J., & Bloom S.L., & Dashe J.S., & Hoffman B.L., & Casey B.M. & SCY, editor. *Williams Obstetricia* [Internet]. 25th ed. Ciudad de México: McGraw Hill.; 2019. Available from: <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezproxy.javeriana.edu.co/content.aspx?bookid=2739§ionid=229282697>
 33. García Peláez, I.; Arteaga Martínez, M.; Flores Peña LG. Errores de la morfogénesis. Diagnóstico prenatal. In: *Embriología humana y Biología del desarrollo* [Internet]. 3ra ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2021. p. 206–10. Available from: <https://www-medicapanamericana-com.ezproxy.javeriana.edu.co/VisorEbookV2/Ebook/9786078546473?token=03a467a1-f00e-4e31-82e1->

0217b9688196#%7B%22Pagina%22:%22VI%22,%22Vista%22:%22Indice%22,%22Busqueda%22:%22teratógeno%22%7D

34. Sanders K, Jung JH, Loeken MR. Use of a murine embryonic stem cell line that is sensitive to high glucose environment to model neural tube development in diabetic pregnancy. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2014 Aug;100(8).
35. Bohuslavova R, Skvorova L, Sedmera D, Semenza GL, Pavlinkova G. Increased susceptibility of HIF-1 α heterozygous-null mice to cardiovascular malformations associated with maternal diabetes. *J Mol Cell Cardiol*. 2013 Jul;60.
36. Polanco Ponce AC, Revilla Monsalve MC, Palomino Garibay MÁ, Islas Andrade S. Efecto de la diabetes materna en el desarrollo fetal de humanos y ratas. *Ginecol Obstet Mex*. 2005 Oct;73(10):544–52.
37. Śłupecka-Ziemilska M, Wychowański P, Puzianowska-Kuznicka M. Gestational diabetes mellitus affects offspring's epigenome. Is there a way to reduce the negative consequences? *Nutrients* [Internet]. 2020;12(9):1–14. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85090617000&doi=10.3390%2Fnu12092792&partnerID=40&md5=e2111381d8021dffbf66f3a185223f23>
38. Salvador-Cruz J, Tovar Vital DS, Segura Villa A, Ledesma-Amaya L, García Anacleto A, Aguillón Solís C, et al. Signos Neurológicos Blandos y procesos cognitivos en niños escolares mexicanos de 6-11 años. *Acta Colomb Psicol* [Internet]. 2019;22(2):28–40. Available from: https://editorial.ucatolica.edu.co/ojsucatolica/revistas_ucatolica/index.php/acta-colombiana-psicologia/article/view/1556
39. Aguilar Cordero MJ, Baena García L, Rodríguez Blanque R, Latorre García J, Mur Villar N, Sánchez López AM. Diabetes mellitus materna y su influencia en el neurodesarrollo del niño; revisión sistemática. *Nutr Hosp*. 2015;32(6):2484–95.
40. Xu T, Faleschini S, Rifas-Shiman SL, Monthé-Drèze C, Oken E, Hivert M, et al. Maternal glucose tolerance in pregnancy and child cognitive and behavioural problems in early and mid-childhood. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2021 Jan 3;35(1).
41. Scientific European Federation Osteopaths. Prueba “t” de Student [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 29]. Available from: <https://www.scientific-european-federation-osteopaths.org/wp-content/uploads/2019/01/Prueba-t-de-Student.pdf>
42. Mendivelso F, Rodríguez M. Prueba Chi-Cuadrado de independencia aplicada a tablas 2xN. *Rev Médica Sanitas* [Internet]. 2018 Jun 30;21(2):92–5. Available from: http://www.unisanitas.edu.co/Revista/67/05Rev_Medica_Sanitas_21-2_FMendivelso_et_al.pdf
43. Saúde SG de. Tablas de contingencia [Internet]. [cited 2021 Sep 29]. Available from: <https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/1933/7-Ayuda Tablas de contingencia.pdf>
44. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Jan;44(Supplement 1):S200–10. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc21-S014>
45. Fridman M, Korst LM, Chow J, Lawton E, Mitchell C, Gregory KD. Trends in Maternal Morbidity Before and During Pregnancy in California. *Am J Public Health* [Internet]. 2014 Feb;104(S1):S49–57. Available from: <http://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.2013.301583>
46. Thakur B, Dubey P, Benitez J, Torres JP, Reddy S, Shokar N, et al. A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 20;11(1):8562. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-021-88130-w>
47. Dolk H, Loane M, Garne E. The Prevalence of Congenital Anomalies in Europe. In 2010. p. 349–64. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-90-481-9485-8_20
48. Gili JA, Poletta FA, Giménez LG, Pawluk MS, Campaña H, Castilla EE, et al. Descriptive analysis of high birth prevalence rate geographical clusters of congenital anomalies in South America. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* [Internet]. 2016 Apr;106(4):257–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdra.23481>
49. Mekonen HK, Nigatu B, Lamers WH. Birth weight by gestational age and congenital malformations in Northern Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2015 Dec 29;15(1):76. Available from: <http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-015-0507-2>
50. Chung S-H, Kim CY, Lee BS. Congenital Anomalies in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Nationwide Cohort Study. *Neonatology* [Internet]. 2020;117(5):584–91. Available from:

- <https://www.karger.com/Article/FullText/509117>
51. Walden R V., Taylor SC, Hansen NI, Poole WK, Stoll BJ, Abuelo D, et al. Major Congenital Anomalies Place Extremely Low Birth Weight Infants at Higher Risk for Poor Growth and Developmental Outcomes. *Pediatrics* [Internet]. 2007 Dec 1;120(6):e1512–9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-0354>
 52. ZARANTE AM, GRACIA G, ZARANTE I. Evaluación de factores de riesgo asociados con malformaciones congénitas en el programa de vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas (ECLAMC) en Bogotá entre 2001 y 2010. *Univ Médica* [Internet]. 2012;53(1):11–25. Available from: <https://eds-p-ebsohost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=9&sid=5ea03946-ae91-48ae-b8ea-d6de755983d4%40redis>
 53. Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2010 Oct;88(10).
 54. Rankin J, Tennant PWG, Stothard KJ, Bythell M, Summerbell CD, Bell R. Maternal body mass index and congenital anomaly risk: a cohort study. *Int J Obes* [Internet]. 2010 Sep 6;34(9):1371–80. Available from: <http://www.nature.com/articles/ijo201066>
 55. Shaw GM, Todoroff K, Schaffer DM, Selvin S. Maternal height and prepregnancy body mass index as risk factors for selected congenital anomalies. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2000 Jul;14(3):234–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-3016.2000.00274.x>
 56. Medina-Pérez E, Sánchez-Reyes A, AR H-P, Martínez-López M, Jiménez-Flores C, Serrano-Ortiz I, et al. Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. *Med interna México* [Internet]. 2017;33(1):91–8. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000100091
 57. Navarro MB, Cobas MC, Duvergel YC, Tordera MN. Principales factores de riesgo de la morbilidad y mortalidad neonatales Main risk factors of neonates morbidity and mortality. *MEDISAN* [Internet]. 2018;22(7):578–99. Available from: <https://eds-s-ebsohost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=129ca6a7-2594-487d-bd9b-38b9a15d6a08%40redis>
 58. Jarvis S, Nelson-Piercy C. Common symptoms and signs during pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med* [Internet]. 2020 Oct;30(10):321–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751721420301317>
 59. Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S. Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* [Internet]. 2010 Oct;88(10):791–803. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdra.20734>
 60. E. E Y. Diabetes mellitus, associated co-morbidities and complications - A review. *Int Res J Med Med Sci* [Internet]. 2016;07(03):47–55. Available from: <https://www.interesjournals.org/articles/diabetes-mellitus-associated-comorbidities-and-complications--a-review.pdf>
 61. Gong L-L, Liu H, Liu L-H. Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Apr;55(2):171–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1028455916000243>
 62. Gabbay-Benziv R. Birth defects in pregestational diabetes: Defect range, glycemic threshold and pathogenesis. *World J Diabetes* [Internet]. 2015;6(3):481. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v6/i3/481.htm>
 63. Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* [Internet]. 2010 Oct;88(10):769–78. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdra.20757>
 64. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Efficacy and Safety of Oral Antidiabetic Drugs in Comparison to Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. Hribal ML, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Oct 10;9(10):e109985. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0109985>
 65. Blum AK. Insulin Use in Pregnancy: An Update. *Diabetes Spectr* [Internet]. 2016 May;29(2):92–7. Available from: <http://spectrum.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/diaspect.29.2.92>
 66. Maso G, Piccoli M, Parolin S, Restaino S, Alberico S. Diabetes in Pregnancy: Timing and Mode of Delivery. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2014 Jul 9;14(7):506. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-014-0506-0>

67. Evers IM, de Valk HW, Visser GHA. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* [Internet]. 2004 Apr 17;328(7445):915. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.38043.583160.EE>
68. Evers IM, de Valk HW, Visser GHA. Male Predominance of Congenital Malformations in Infants of Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 Jul 1;32(7):1194–5. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc09-0367>
69. Kraemer S. The fragile male. *BMJ* [Internet]. 2000 Dec 23;321(7276):1609–12. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.321.7276.1609>
70. Student M, Physician CO. Pregnancy type 1 diabetes mellitus [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ouh.nhs.uk/patient-guide/leaflets/files/65650Pdiabetes.pdf>
71. Mirghani Dirar A, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes* [Internet]. 2017 Dec 15;8(12):489–511. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v8/i12/489.htm>
72. Øyen N, Diaz LJ, Leirgul E, Boyd HA, Priest J, Mathiesen ER, et al. Prepregnancy Diabetes and Offspring Risk of Congenital Heart Disease. *Circulation* [Internet]. 2016 Jun 7;133(23):2243–53. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017465>
73. Emanuele N V, Swade TF, Emanuele MA. Consequences of alcohol use in diabetics. *Alcohol Health Res World* [Internet]. 1998;22(3):211–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15706798>
74. Leite M, Albieri V, Kjaer SK, Jensen A. Maternal smoking in pregnancy and risk for congenital malformations: results of a Danish register-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2014 Aug;93(8):825–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aogs.12433>
75. Eric B. Rimm, JoAnn E. Manson MJS, Graham A. Colditz; Walter C. Willet BR, Charles H. Hennekens and FES. Cigarette Smoking and the Risk of Diabetes in Women. *Am J Public Health* [Internet]. 1993;83(2):211–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1694562/pdf/amjph00526-0053.pdf>
76. Practice C on O. Committee opinion: Weight gain during pregnancy [Internet]. Washington D.C.; 2013. Available from: <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2013/01/weight-gain-during-pregnancy.pdf>
77. Li J, Wang P, Zhang C, Leng J, Li N, Wang L, et al. Short Body Height and Pre-pregnancy Overweight for Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Population-Based Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018 Jun 26;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2018.00349/full>
78. Babu GR, Nakamura A, Jurišić Eržen D. Commentary: Short Body Height and Pre-pregnancy Overweight for Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Population-Based Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018 Oct 12;9(349). Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00575/full#B3>
79. Hu J, Ge Z, Xu Q, Shen S, Wang Y, Zhu D, et al. Influence of fetal sex on perinatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Mar 6;36(3). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3245>
80. Persson M, Fadl H. Perinatal outcome in relation to fetal sex in offspring to mothers with pre-gestational and gestational diabetes-a population-based study. *Diabet Med* [Internet]. 2014 Sep;31(9):1047–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.12479>
81. Boneva RS, Moore CA, Botto L, Wong L-Y, David Erickson J. Nausea during Pregnancy and Congenital Heart Defects: A Population-based Case-Control Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1999 Apr 15;149(8):717–25. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.aje.a009880>
82. Lin Y-W, Lin M-H, Pai L-W, Fang J-W, Mou C-H, Sung F-C, et al. Population-based study on birth outcomes among women with hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 30;11(1):17391. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-96345-0>
83. Chen C-P. Congenital malformations associated with maternal diabetes. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2005;44(1):1–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L40523195&from=export>
84. Wu Y, Liu B, Sun Y, Du Y, Santillan MK, Santillan DA, et al. Association of Maternal Prepregnancy Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus With Congenital Anomalies of the Newborn. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Dec;43(12):2983–90. Available from:

- <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc20-0261>
85. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2011 Sep 1;17(5):589–604. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article-lookup/doi/10.1093/humupd/dmr022>
 86. Terry PD, Weiderpass E, Ostenson C-G, Cnattingius S. Cigarette Smoking and the Risk of Gestational and Pregestational Diabetes in Two Consecutive Pregnancies. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Nov 1;26(11):2994–8. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.26.11.2994>
 87. Kattia Montoya Salas. Síndrome alcohólico fetal. *Med Leg Costa Rica* [Internet]. 2011;28(2):51–5. Available from: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152011000200006
 88. Kurita H, Motoki N, Inaba Y, Misawa Y, Ohira S, Kanai M, et al. Maternal alcohol consumption and risk of offspring with congenital malformation: the Japan Environment and Children's Study. *Pediatr Res* [Internet]. 2021 Aug 23;90(2):479–86. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41390-020-01274-9>
 89. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal Weight Gain in Women Who Develop Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 Mar;119(3):560–5. Available from: <http://journals.lww.com/00006250-201203000-00011>
 90. Arafa A, Dong J-Y. Maternal height and risk of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* [Internet]. 2019 Jul 20;56(7):723–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00592-019-01368-9>
 91. Loffredo CA, Wilson PD, Ferencz C. Maternal diabetes: An independent risk factor for major cardiovascular malformations with increased mortality of affected infants. *Teratology* [Internet]. 2001 Aug;64(2):98–106. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/tera.1051>
 92. Wu Y, Reece EA, Zhong J, Dong D, Shen W-B, Harman CR, et al. Type 2 diabetes mellitus induces congenital heart defects in murine embryos by increasing oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and apoptosis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Sep;215(3):366.e1-366.e10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937816005287>
 93. Ludvigsson JF, Neovius M, Söderling J, Gudbjörnsdóttir S, Svensson A-M, Franzén S, et al. Periconception glycaemic control in women with type 1 diabetes and risk of major birth defects: population based cohort study in Sweden. *BMJ* [Internet]. 2018 Jul 5;362:k2638. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.k2638>

12. ANEXOS:

12.1. Glosario de Defectos congénitos:

1. **Agenesia renal:** ausencia de riñón, que puede ser unilateral o bilateral¹.
2. **Albinismo óculo-cutáneo:** grupo de trastornos hereditarios caracterizados por deficiencia de producción de melanina en piel, pelo y ojos. Individuos afectados presentan piel pálida, cabello blanco o claro, y ojos claros, así como problemas de visión, estrabismo y fotofobia².
3. **Alteraciones de la hemoglobina (Hemoglobinopatías):** trastornos genéticos que afectan la estructura o la producción de la molécula hemoglobina, en particular la síntesis de la globina. Son secundarias a mutaciones genéticas, cuya consecuencia puede ser una modificación estructural de la molécula de hemoglobina o una disminución en la síntesis de una cadena globínica, estructuralmente normal (talasemias). La alteración puede darse en forma homocigota o heterocigota³.

¹Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Agenesia renal. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/agenesia-renal>.

²Tomado de: NIH. Albinismo oculocutáneo. Diccionario de cáncer. Instituto nacional de cáncer. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/albinismo-oculocutaneo>.

³Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Hemoglobinopatía. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/hemoglobinopatia>.

4. **Anencefalia:** DTN en el que el tubo neural no se cierra en la parte superior. Falta la mayor parte o la totalidad del cerebro, así como partes del cráneo. Los bebés que nacen con este defecto son inconscientes, ciegos, sordos, no perciben dolor dado que la estructuras cerebrales de este mecanismo están ausentes, y por lo general nacen muertos o mueren poco después de su nacimiento⁴.
5. Arteria umbilical única: presencia de una única arteria umbilical⁵.
6. **Atresia anorrectal:** defecto que está presente al nacer (congénito) que implica ausencia, estrechamiento, cierre completo u obstrucción del orificio anal⁶.
7. **Atresia duodenal:** oclusión congénita del duodeno. Al no poder pasar el alimento del duodeno al yeyuno, el lactante devuelve todo lo que ingiere⁷.
8. **Atresia vaginal:** atresia del aparato genital femenino que afecta, fundamentalmente, a la vagina y al cuello uterino y, más raramente, a los genitales externos. La atresia de estos órganos determina la imposibilidad de salida de la sangre menstrual al exterior, por lo que requiere tratamiento quirúrgico⁸.
9. **Cardiopatía congénita:** malformación congénita en la que se presenta alteración estructural y del funcionamiento del corazón, presente desde el nacimiento⁹.
10. **Coartación aórtica:** estrechamiento del cayado aórtico que dificulta el paso de la sangre a través de la arteria, condicionando dificultad del paso de sangre a la aorta descendente, lo que condiciona la aparición de hipertensión arterial, la circulación colateral en el tórax para mantener la perfusión de la mitad inferior del cuerpo, entre otras anomalías¹⁰.
11. **Comunicación interauricular:** defecto en el septo interauricular, que habitualmente provoca un grado mayor o menor de cortocircuito izquierda-derecha. Se distinguen tres tipos, según localización del defecto: tipo fosa oval u ostium secundum: el más frecuente; tipo seno venoso: a menudo acompañado de anomalías en las venas pulmonares, y tipo ostium primum o canal auriculoventricular parcial¹¹.
12. **Comunicación interventricular:** cardiopatía congénita que implica la presencia de una abertura anormal a nivel de septum interventricular. Es frecuente auscultar un soplo holosistólico intenso y áspero en la parte inferior del borde esternal izquierdo, así como insuficiencia cardíaca. El diagnóstico se confirma con ecocardiografía¹².
13. **Conducto arterioso permeable:** defecto congénito consistente en la persistencia después del nacimiento de la conexión fetal entre la aorta y la arteria pulmonar. Frecuentemente puede auscultarse un soplo continuo en la parte superior del borde esternal izquierdo. Diagnóstico confirmado mediante ecocardiografía¹³.

Braunstein E. Generalidades sobre hemoglobinopatías. ANEMIAS CAUSADAS POR HEMÓLISIS. Manual MSD. [Internet] 2020 Sep [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/anemias-causadas-por-hem%C3%B3lisis/generalidades-sobre-hemoglobinopat%C3%ADas?query=hemoglobinopat%C3%ADa>.

⁴Tomado de: NINDS. Anencephaly information page. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. [Internet] 2019 Mar [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Anencephaly-Information-Page>.

⁵Tomado de: Prucka, S., Clemens, M., Craven, C., McPherson, E. Genet Med [Internet] 2004 Ene [citado 2021 Sep 04] 6, 54–57. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/01.GIM.0000105743.91723.B0>

⁶Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Atresia anorrectal. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/atresial>

⁷Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Atresia duodenal. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/atresia-duodenal>

⁸Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Ginatresia. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/ginatresia>

⁹Tomado de: Chen M.A. Cardiopatía congénita. Medline Plus. NIH. [Internet] 2019 Oct [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: [https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001114.htm#:~:text=La%20cardiopati%C3%ADa%20cong%C3%A9nita%20\(CC\)%20es,del%20coraz%C3%B3n%20presente%20al%20nacer](https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001114.htm#:~:text=La%20cardiopati%C3%ADa%20cong%C3%A9nita%20(CC)%20es,del%20coraz%C3%B3n%20presente%20al%20nacer)

¹⁰Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Coartación aórtica. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/coartacion-aortica>

¹¹Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Comunicación interauricular. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/comunicacion-interauricular>

¹²Tomado de: Baffa J.M. Comunicación interventricular (CIV). ANOMALÍAS CARDIOVASCULARES CONGÉNITAS. Manual MSD. [Internet] 2020 Dic [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-co/professional/pediatr%C3%ADa/anomal%C3%ADas-cardiovasculares-cong%C3%A9nitas/comunicaci%C3%B3n-interventricular-civ?query=Defectos%20en%20el%20tabique%20auricular%20y%20ventricular>

¹³Tomado de: Beerman, L. Conducto arterioso permeable. ANOMALÍAS CARDIOVASCULARES CONGÉNITAS. Manual MSD. [Internet] 2020 Dic [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-co/professional/pediatr%C3%ADa/anomal%C3%ADas-cardiovasculares-cong%C3%A9nitas/conducto-arterioso-permeable-cap>

14. **Craneosinostosis:** osificación prematura de las suturas craneales, que ocasiona diversas deformidades congénitas del cráneo¹⁴.
15. **Defectos del tubo neural (DTN):** grupo de defectos congénitos ocurridos durante la embriogénesis que alteran el correcto cierre del tubo neural, una estructura que dará lugar a la médula espinal, cerebro y columna vertebral. En dado caso, el neuroepitelio permanece expuesto al ambiente, sujeto a degenerarse y a presentar déficit neuronal¹⁵.
16. **Deficiencia de glucosa 6 fosfato (DG6PDH):** Defecto enzimático ligado al cromosoma X frecuente en individuos de raza negra. Los eritrocitos con DG6PDH son más susceptibles al estrés oxidativo, lo que acorta su supervivencia, generando hemólisis posterior al curso de infecciones bacterianas o virales, después de algún pico febril, o ingesta de fármacos oxidantes (salicilatos, sulfonamidas, etc.)¹⁶.
17. **Duplicación de uréter:** existencia de dos uréteres completos en un riñón. En la mayor parte de los casos carece de trascendencia clínica o patológica. En el 20% de los casos es bilateral y en el 80% carece de significado patológico. Cuando se asocia a una patología, en el 60% de los casos es reflujo; en el 10%, ureteroceles, y en el 2%, ectopia verdadera¹⁷.
18. **Encefalocele:** DTN en el que no hay cierre del tubo cerca del cerebro y hay una apertura en el cráneo. El cerebro y las membranas que lo cubren pueden sobresalir a través del cráneo y formar un bulto similar a un saco. Bebés con este defecto nacen con hidrocefalia, parálisis de los miembros, retrasos del desarrollo, discapacidades intelectuales, convulsiones, entre otros eventos adversos¹⁸.
19. **Espina bífida:** DTN desencadenado durante la 3ra semana de gestación, en el que la columna vertebral y las membranas que recubren y protegen la espina dorsal no se cierran por completo. Ello genera parálisis de los nervios por debajo del área afectada de la médula espinal conllevando a disfunción intestinal y urinaria¹⁹.
20. **Extremidades cortas:** alteración congénita y hereditaria que da lugar al enanismo acondroplásico, caracterizado por unas extremidades muy cortas, en tanto que la cabeza y el tronco tienen un desarrollo normal. La causa de esta malformación reside en el escaso desarrollo del cartílago epifisario, que es el que permite el crecimiento en longitud de las extremidades²⁰.
21. **Gastrosquisis:** defecto del nacimiento en la pared abdominal del bebé, que ocurre cuando los músculos de la pared abdominal del bebé no se forman correctamente al inicio del embarazo. Esto crea un orificio por el cual salen del cuerpo los intestinos y otros órganos, por lo general, hacia el lado derecho del ombligo. Debido a que los intestinos no están recubiertos por un saco protector y están expuestos al líquido amniótico, se pueden irritar, lo cual causa que se acorten, retuerzan o se hinchen²¹.
22. **Hidroanencefalia:** destrucción y reabsorción de la mayor parte del manto cerebral, quedando reducidos los hemisferios a unas bolsas de pía-aracnoides rellenas de líquido cefalorraquídeo (LCR) y unidas a la duramadre²².

¹⁴Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Craneosinostosis. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/craneosinostosis>

¹⁵Tomado de: Greene, N. D., & Copp, A. J. Neural tube defects. Annual review of neuroscience [Internet]. 2014 Jul [citado 2021 Sep 04]; 37: 221–242. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170354>; NIH. Sobre los defectos del tubo neural (DTN). Instituto nacional de cáncer. [Internet] 2019 Feb [citado 2021 Sep 04]; Disponible en:

<https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/ntds/informacion>

¹⁶Tomado de: Braunstein E. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). ANEMIAS CAUSADAS POR HEMÓLISIS. Manual MSD. [Internet] 2020 Sep [citado 2021 Sep 04]; Disponible en:

<https://www.msmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/anemias-causadas-por-hem%C3%B3lisis/deficiencia-de-glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa-g6pd>

¹⁷Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Duplicidad ureteral. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/duplicidad-ureteral>

¹⁸Tomado de: NINDS. Encephaloceles information page. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. [Internet] 2019 Mar [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Encephaloceles-Information-Page>

¹⁹Tomado de: Centers for Disease Control and Prevention. Spina bífida. Diccionario médico. [Internet] 2020 Sep [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncbddd/spinabifida/facts.html>.

²⁰Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Acondroplasia. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/acondroplasia>

²¹Tomado de: Centers for Disease Control and Prevention. Información sobre la gastrosquisis. Diccionario médico. [Internet] 2020 Oct [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/birthdefects/gastroschisis.html>

²²Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Hidroanencefalia. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/hidroanencefalia#:~:text=f,y%20unidas%20a%20la%20duramadre>

23. **Hidrocefalia:** DC que cursa con acumulación de cantidades excesivas de líquido cefalorraquídeo, que causa dilatación ventricular cerebral o aumento de la presión intracraneal. Puede generarse a consecuencia de obstrucción del flujo de líquido cefalorraquídeo o de alteración de la reabsorción de líquido cefalorraquídeo²³.
24. **Hidronefrosis congénita:** defecto congénito consistente en cambios renales de dilatación pielocalicial y atrofia parenquimatosa que se producen como consecuencia de la obstrucción urinaria en la unión ureteropiélica. Afectación de la vía excretora alta con la consiguiente repercusión morfológica y funcional sobre el riñón, que puede llevar a una nefropatía obstructiva²⁴.
25. **Hipoplasia del corazón izquierdo:** hipoplasia o desarrollo incompleto del ventrículo izquierdo y la aorta ascendente, y de las válvulas aórtica y mitral (con frecuencia hay atresia aórtica), comunicación interauricular y un conducto arterioso permeable²⁵.
26. **Hipospadia:** patología propia del varón, consistente en una incompleta formación de la uretra, cuyo meato desemboca en el surco balanoprepucial (hipospadias balanoprepucial), en pene (hipospadias peneano) o en periné (hipospadias perineal). La uretra no formada es sustituida por un tejido fibroso denominado cuerda²⁶.
27. **Holoprosencefalia:** DTN en el que el lóbulo frontal del cerebro embrionario no se divide en lóbulo derecho e izquierdo. Produce deformaciones en cerebro y cara, y a menudo que los bebés nazcan sin vida²⁷.
28. **Labio leporino con o sin paladar hendido:** malformación estructural en el labio, presente desde el nacimiento, que se manifiesta por falta de fusión completa entre los procesos embriológicos maxilares laterales y el frontal. Puede ser completo o incompleto, uni o bilateral. Con frecuencia se asocia a otros defectos fisurarios faciales, fundamentalmente la fisura palatina, ya afecte al paladar duro, al blando, al proceso alveolar o a combinaciones de los anteriores²⁸.
29. **Malrotación intestinal:** Malformación congénita que afecta al tubo digestivo derivado del desarrollo embriológico del intestino medio (todo el intestino delgado y la mitad derecha del colon). Al inicio del desarrollo embriológico normal el colon está situado en la parte izquierda del abdomen y el intestino delgado a la derecha, ambos en situación intraperitoneal. Sin embargo, con el desarrollo embriológico se produce la «rotación» del colon hacia la derecha en sentido antihorario, de modo que a la vez que el colon proximal se sitúa a la derecha del abdomen (colon derecho) y queda fijo al retroperitoneo formando el «marco cólico», todo el intestino delgado pasa por detrás del nacimiento de la arteria mesentérica superior quedando de forma intraperitoneal por delante del colon y cruzado con este²⁹.
30. **Meningocele:** malformación congénita consistente en una protrusión de las meninges, bien a nivel encefálico (encefalocele) o de la médula espinal (mielocele). El saco herniario contiene líquido cefalorraquídeo³⁰.
31. **Meningomielocele:** meningocele que contiene médula espinal en el saco herniario³¹.

²³Tomado de: Falchek, S. Hidrocefalia. ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL SISTEMA NERVIOSO. Manual MSD. [Internet] 2018 Dic [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-co/professional/pediatr%C3%ADa/anomal%C3%ADas-cong%C3%A9nitas-del-sistema-nervioso/hidrocefalia>

²⁴Tomado de: Andreu M R., Fernández A., Fernández C., Ballester G., De la Fuente J.M. Hidronefrosis congénita. Clínicas Urológicas de la Complutense. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; 9: 159-179. Disponible en: <file:///C:/Users/Gustavo%20Castillo/Downloads/1344-Texto%20del%20art%C3%ADculo-1432-1-10-20110525.PDF>

²⁵Tomado de: Beerman, L. (2020) ANOMALÍAS CARDIOVASCULARES CONGÉNITAS: Síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-co/professional/pediatr%C3%ADa/anomal%C3%ADas-cardiovasculares-cong%C3%A9nitas/s%C3%ADndrome-de-hipoplasia-del-coraz%C3%B3n-izquierdo>

²⁶Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Hipospadia. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/hipospadias>.

²⁷Tomado de: Muenke, M. Holoprosencefalia. Talking glossary of genetic terms. National Human Genome Research Institute. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Holoprosencefalia#:~:text=La%20holoprosencefalia%20es%20un%20defecto,cr%C3%A1neo%20y%20de%20la%20cara>

²⁸Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Labio leporino. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/labio-leporino>

²⁹Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Malrotación intestinal. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/malrotacion-intestinal>

³⁰Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Meningocele. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/meningocele>.

³¹Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Meningomielocele. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/meningomielocele>

32. **Microcefalia:** defecto estructural en el que la circunferencia de la cabeza del niño es menor, comparada con otros niños de su misma edad gestacional, sexo, y contexto étnico. Puede cursar como defecto único o aislado, o en conjunto con otros defectos congénitos. Es resultante de un desarrollo fetal anormal³².
33. **Microtia:** malformación congénita del oído externo caracterizada por aurículas pequeñas y anormalmente unilaterales o bilaterales; a menudo asociado con atresia o estenosis del conducto auditivo, trastornos de déficit de atención y retraso en el desarrollo del lenguaje³³.
34. **Organogénesis fetal:** Proceso de maduración del embrión desde la fusión de gametos, implicando varios procesos bioquímicos multicelulares y movimientos morfogénicos³⁴.
35. **Polidactilia:** defecto estructural caracterizado por la existencia de dedos adicionales en manos o pies. Puede existir como anomalía única o como parte de un síndrome. Como anomalía única, se hereda en forma autosómica dominante³⁵.
36. **Reflujo vesicoureteral:** retroceso de orina de la vejiga al uréter y a veces también al sistema colector, lo que depende de la gravedad. El reflujo predispone a la infección urinaria, a menudo recurrente. Asociada a una anomalía congénita del desarrollo de la unión vesicoureteral. El desarrollo incompleto del túnel ureteral intramural impide la formación del mecanismo de colgajo valvular normal en la unión vesicoureteral³⁶.
37. **Riñón poliquistico:** trastorno hereditario en el que se forman muchos sacos llenos de agua (quistes) en ambos riñones; los riñones aumentan de tamaño, pero tienen menos tejido funcional³⁷.
38. **Seudohermafroditismo:** hermafroditismo espurio, falso o aparente. Se distingue: el femenino o ginandria, en el que los caracteres sexuales externos aparecen como masculinos, pero el sujeto posee ovarios, y el masculino o androginia, en el que los caracteres sexuales externos parecen femeninos, pero existen testículos. Se debe al desarrollo deficiente o exagerado de algunos de los órganos genitales, como en el caso del hipospadias profundo³⁸.
39. **Síndrome de Down:** cromosomopatía en la que un individuo afectado nace con una copia extra del cromosoma 21, debido a que éste no se separa durante la organogénesis. Cursa con alteraciones intelectuales leves a moderadas, retardo en el crecimiento y rasgos faciales característicos de la enfermedad³⁹.
40. **Síndrome de Regresión caudal:** fallo en la formación total o parcial de las regiones inferiores de la columna vertebral. El saco dural (cilindro hueco que contiene la médula, el bulbo y las raíces nerviosas de la cola de caballo) suele acabar por encima de la malformación, a la altura del último segmento vertebral sano. Se puede asociar a otras lesiones disráficas⁴⁰.

³²Tomado de: DeSilva, M., Munoz, F. M., Sell, E., Marshall, H., Tse Kawai, A., Kachikis, A., Heath, P., Klein, N. P., Oleske, J. M., Jehan, F., Spiegel, H., Nesin, M., Tagbo, B. N., Shrestha, A., Cutland, C. L., Eckert, L. O., Kochhar, S., Bardají, A., & Brighton Collaboration Congenital Microcephaly Working Group. Congenital microcephaly: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of safety data after maternal immunisation. Vaccine [Internet]. 2017 Dic [citado 2021 Sep 04]; 35(48 Pt A), 6472–6482. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.044>.

³³Tomado de: Orphanet Microtia. Enfermedades raras. [Internet] 2021 [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=83463

³⁴Tomado de: Fernández-Sánchez M.E., Serman F., Ahmadi P. y Farge E. Mechanical Induction in Embryonic Development and Tumor Growth: Integrative Cues Through Molecular to Multicellular Interplay and Evolutionary Perspectives. In: Shivashankar, G.V., editors. Methods in Cell Biology [Internet]. Volume 98: 295-321.; 2010. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091679X10980175>

³⁵Tomado de: Biesecker, L. G. Polidactilia. Talking glossary of genetic terms. National Human Genome Research Institute. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polidactilia>

³⁶Tomado de: Raboinowitz, R. Reflujo vesicoureteral. ANOMALÍAS CONGÉNITAS RENALES Y UROGENITALES. Manual MSD. [Internet] 2020 Sept [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-co/professional/pediatr%C3%ADa/anomal%C3%ADas-cong%C3%A9nitas-renales-y-urogenitales/reflujo-vesicoureteral-rvu>

³⁷Tomado de: Fung, E. Enfermedad renal poliquistica o poliquistosis renal. TRASTORNOS QUISTICOS DEL RIÑÓN. Manual MSD. [Internet] 2020 Feb [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-co/hogar/trastornos-renales-y-del-tracto-urinario/trastornos-qu%C3%ADsticos-del-ri%C3%B1%C3%B3n/enfermedad-renal-poliqu%C3%ADstica-o-poliquistosis-renal>

³⁸Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Seudohermafroditismo. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/seudohermafroditismo>

³⁹Tomado de: Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. "Down syndrome: an insight of the disease". J Biomed Sci. [Internet]. 2015 Jun [citado 2021 Sep 04]; 11:22:41. Disponible en: doi:10.1186/s12929-015-0138-y

⁴⁰Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Síndrome de Regresión caudal. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/sindrome-regresion-caudal>.

41. **Síndrome del colon izquierdo pequeño:** enfermedad funcional del colon inferior que produce signos y síntomas típicos de obstrucción intestinal. Se manifiesta en las primeras 24-48 horas de vida, particularmente en los bebés de madres diabéticas⁴¹.
42. **Situs inversus:** anomalía congénita caracterizada por una disposición que es lo inverso de lo normal (imagen en espejo), la punta del corazón se encuentra en el lado derecho, el hígado en el lado izquierdo, el estómago en el derecho y el ciego en el izquierdo⁴².
43. **Talipes equinovarus:** malformación congénita del sistema musculoesquelético con presencia de las siguientes deformidades: retropié equino, mediopié varo y antepié adducto. Ninguno de los huesos del medio y del retropié tiene una forma completamente normal. Estos pacientes presentan un astrágalo más pequeño de lo normal y un calcáneo que se encuentra en equino, varo y rotación interna⁴³.
44. **Teratógenos:** agente que produce malformaciones durante el desarrollo prenatal. Pueden ser agentes físicos, como los rayos X; químicos, como la talidomida, y virásicos, como la rubéola. El periodo de mayor peligro es el de la órgano-génesis, que comprende de la cuarta a la novena semana del embarazo⁴⁴.
45. **Tetralogía de Fallot:** se caracteriza por 4 anomalías: comunicación interventricular grande, obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho, estenosis de la válvula pulmonar, hipertrofia ventricular derecha y encabalgamiento de la aorta. Hay disminución del flujo sanguíneo pulmonar, hipertrofia del ventrículo derecho e ingreso de sangre no oxigenada en la aorta⁴⁵.
46. **Transposición de las grandes arterias:** cardiopatía congénita que se caracteriza por el nacimiento de la aorta del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar del ventrículo izquierdo. Esta malformación implica que el retorno venoso, desde la circulación periférica, recircula por el ventrículo derecho, a través de la aorta, hacia la circulación general, sin oxigenarse en los pulmones, es decir, con una total independencia entre los dos circuitos⁴⁶.
47. **Tubo neural:** formación de un tubo por fusión de labios del canal neural. La parte craneal de este tubo presenta dilataciones (las vesículas encefálicas) y formará el encéfalo. La parte caudal mantiene su morfología tubular y dará lugar a la médula espinal⁴⁷.

Clínica Universitaria de Navarra. Saco dural. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/saco-dural>

⁴¹Tomado de: Stewart, D. R., Nixon, G. W., Johnson, D. G., & Condon, V. R. Annals of surgery [Internet] 1977 Dic [citado 2021 Sep 04]; 186(6), 741-745. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00000658-197712000-00014>

⁴²Tomado de: Rivera Lorgio. Situs inversus. Rev. bol. ped. [Internet]. 2003 Ago [citado 2021 Sep 04]; 42(3): 175-176. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752003000300006&lng=es

⁴³Tomado de: Arriaga N., Besalduch M. CAPÍTULO 126 - PIE EQUINO-VARO. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: https://unitia.secot.es/web/manual_residente/CAPITULO%20126.pdf

⁴⁴Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Teratógeno. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/teratogeno>

⁴⁵Tomado de: Beereman, L. Tetralogía de Fallot. ANOMALÍAS CARDIOVASCULARES CONGÉNITAS. Manual MSD. [Internet] 2020 Dic [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-co/profesional/pediatr%C3%ADa/anomal%C3%ADas-cardiovasculares-cong%C3%A9nitas/tetralog%C3%ADa-de-fallot>

⁴⁶Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Transposición de las grandes arterias. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/transposicion-grandes-arterias>

⁴⁷Tomado de: Clínica Universitaria de Navarra. Tubo neural. Diccionario médico. [Internet] [citado 2021 Sep 04]; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/tubo-neural>

12.2. Pruebas F y T: Diabetes

Dentro del Análisis descriptivo, se realizó Prueba F para varianzas de dos muestras (Tabla 63) no va y Prueba T para dos muestras suponiendo varianzas desiguales (Tabla 64) para pesos de recién nacidos de casos y controles. Peso siempre va hacia abajo en malformados. Se espera que vaya hacia un solo lado.

Tabla 63.

Resultados prueba F varianza de dos muestras		
Medida estadística	Peso casos	Peso controles
		2840,434578
Media	447338,3989	245940,1469
Varianza	10631	7865
Observaciones	10630	7864
Grados de libertad	1,818891322	
F	1,0026E-170	
P(F<=f) una cola	1,035260634	
Valor crítico para F (una cola)		

Fuente: elaboración propia

Tabla 64.

Resultados prueba T para dos muestras suponiendo varianzas desiguales		
Medida estadística	Peso casos	Peso controles
		2840,434578
Media	447338,3989	245940,1469
Varianza	10631	7865
Observaciones	10630	7864
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	18494	
Estadístico t	-24,61700253	
P(T<=t) una cola	5,4373E-132	
Valor crítico de t (una cola)	1,644936024	
P(T<=t) dos colas	1,0875E-131	
Valor crítico de t (dos colas)	1,960092265	

Fuente: elaboración propia

Dentro del Análisis descriptivo, se realizó Prueba F para varianzas de dos muestras (Tabla 65) y Prueba T para dos muestras suponiendo varianzas desiguales (Tabla 66) para pesos de madres al inicio de la gestación en casos y controles. No sabemos el peso.

Tabla 65.

Resultados prueba F varianza de dos muestras		
Medida estadística	Peso de gestantes al inicio de	Peso de gestantes al inicio de

	embarazo - controles	embarazo - casos
Media	58,32784272	
Varianza	106,4468355	
Observaciones	3764	
Grados de libertad	3763	
F	0,932931759	
P(F<=f) una cola	0,016817029	
Valor crítico para F (una cola)	0,947669529	

Fuente: elaboración propia

Tabla 66.

Resultados prueba T para dos muestras suponiendo varianzas desiguales		
Medida estadística	Peso de gestantes al inicio de embarazo - controles	Peso de gestantes al inicio de embarazo - casos
Media	58,32784272	58,73063522
Varianza	106,4468355	114,099273
Observaciones	3764	3731
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	7479	
Estadístico t	-1,660217981	
P(T<=t) una cola	0,048456265	
Valor crítico de t (una cola)	1,645057392	
P(T<=t) dos colas	0,09691253	
Valor crítico de t (dos colas)	1,960281226	

Fuente: elaboración propia

Asimismo, dentro del Análisis descriptivo se realizó Prueba F para varianzas de dos muestras (Tabla 67) y Prueba T para dos muestras suponiendo varianzas iguales (Tabla 68) para pesos de madres al final de la gestación en casos y controles. Gestantes con más peso (hijos con malformaciones).

Tabla 67.

Resultados prueba F varianza de dos muestras		
Medida estadística	Peso de gestantes al final de embarazo - controles	Peso de gestantes al final de embarazo - casos
Media	70,38136712	70,35282727
Varianza	114,2185651	109,8398506
Observaciones	3789	5164

Grados de libertad	3788	5163
F	1,039864534	
P(F<=f) una cola	0,097699761	
Valor crítico para F (una cola)	1,050913713	

Fuente: elaboración propia

Tabla 68.

Resultados prueba T para dos muestras suponiendo varianzas iguales		
Medida estadística	Peso de gestantes al final de embarazo - controles	Peso de gestantes al final de embarazo - casos
Media	70,38136712	70,35282727
Varianza	114,2185651	109,8398506
Observaciones	3789	5164
Varianza agrupada	111,6928917	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	8951	
Estadístico t	0,126243795	
P(T<=t) una cola	0,44977089	
Valor crítico de t (una cola)	1,645023879	
P(T<=t) dos colas	0,899541781	
Valor crítico de t (dos colas)	1,960229048	

Fuente: elaboración propia

Asimismo, dentro del Análisis descriptivo se realizó Prueba F para varianzas de dos muestras (Tabla 69) y Prueba T para dos muestras suponiendo varianzas desiguales (Tabla 70) para talla de madres en casos y controles.

Tabla 69.

Resultados prueba F varianza de dos muestras		
Medida estadística	Talla de gestantes - casos	Talla de gestantes - controles
Media	158,5891328	158,8175983
Varianza	41,78214693	38,20802623
Observaciones	3736	3739
Grados de libertad	3735	3738
F	1,093543715	
P(F<=f) una cola	0,003143021	

Valor crítico para F (una cola)	1,055299032	
------------------------------------	-------------	--

Fuente: elaboración propia

Tabla 70.

Resultados prueba T para dos muestras suponiendo varianzas desiguales		
Medida estadística	Talla de gestantes - casos	Talla de gestantes - controles
Media	158,5891328	158,8175983
Varianza	41,78214693	38,20802623
Observaciones	3736	3739
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	7458	
Estadístico t	-1,561669147	
P(T<=t) una cola	0,05920419	
Valor crítico de t (una cola)	1,645057966	
P(T<=t) dos colas	0,11840838	
Valor crítico de t (dos colas)	1,960282119	

Fuente: elaboración propia

12.3. Pruebas F y T: DMPG

Dentro del Análisis descriptivo, se realizó Prueba F para varianzas de dos muestras (Tabla 71) y Prueba T para dos muestras suponiendo varianzas iguales (Tabla 72) para pesos de madres con DMPG al inicio de la gestación en casos y controles.

Tabla 71.

Resultados prueba F varianza de dos muestras		
Medida estadística	Peso de gestantes con DMPG al inicio de embarazo - casos	Peso de gestantes con DMPG al inicio de embarazo - controles
Media	65,5769231	70,8888889
Varianza	158,173846	287,361111
Observaciones	26	9
Grados de libertad	25	8
F	0,55043581	
P(F<=f) una cola	0,12116797	
Valor crítico para F (una cola)	0,42788854	

Fuente: elaboración propia

Tabla 72.

Resultados prueba T para dos muestras suponiendo varianzas iguales		
Medida estadística	Peso de gestantes con DMPG al inicio de embarazo - casos	Peso de gestantes con DMPG al inicio de embarazo - controles
Media	65,5769231	70,8888889
Varianza	158,173846	287,361111
Observaciones	26	9
Varianza agrupada	189,491971	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	33	
Estadístico t	-0,99777765	
P(T<=t) una cola	0,16282385	
Valor crítico de t (una cola)	1,69236031	
P(T<=t) dos colas	0,3256477	
Valor crítico de t (dos colas)	2,0345153	

Fuente: elaboración propia

Asimismo, dentro del Análisis descriptivo se realizó Prueba F para varianzas de dos muestras (Tabla 73) y Prueba T para dos muestras suponiendo varianzas iguales (Tabla 74) para pesos de madres con DMPG al final de la gestación en casos y controles.

Tabla 73.

Resultados prueba F varianza de dos muestras		
Medida estadística	Peso de gestantes al final de embarazo - casos	Peso de gestantes al final de embarazo - controles
Media	74,86	79,4444444
Varianza	196,073333	283,777778
Observaciones	25	9
Grados de libertad	24	8
F	0,6909397	
P(F<=f) una cola	0,22825546	
Valor crítico para F (una cola)	0,42461376	

Fuente: elaboración propia

Tabla 74.

Resultados prueba T para dos muestras suponiendo varianzas iguales		
Medida estadística	Peso de gestantes al final de	Peso de gestantes al final de

	embarazo - casos	embarazo - controles
Media	74,86	79,4444444
Varianza	196,073333	283,777778
Observaciones	25	9
Varianza agrupada	217,999444	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	32	
Estadístico t	-0,79874991	
P(T<=t) una cola	0,21516208	
Valor crítico de t (una cola)	1,69388875	
P(T<=t) dos colas	0,43032415	
Valor crítico de t (dos colas)	2,03693334	

Fuente: elaboración propia

Asimismo, dentro del Análisis descriptivo se realizó Prueba F para varianzas de dos muestras (Tabla 75) y Prueba T para dos muestras suponiendo varianzas desiguales (Tabla 76) para talla de madres con DMG en casos y controles.

Tabla 75.

Resultados prueba F varianza de dos muestras		
Medida estadística	Talla de gestantes - casos	Talla de gestantes - controles
Media	157,16	159,777778
Varianza	28,8066667	39,9444444
Observaciones	25	9
Grados de libertad	24	8
F	0,72116829	
P(F<=f) una cola	0,25212172	
Valor crítico para F (una cola)	0,42461376	

Fuente: elaboración propia

Tabla 76.

Resultados prueba T para dos muestras suponiendo varianzas iguales		
Medida estadística	Talla de gestantes con DMPG - casos	Talla de gestantes con DMPG - controles
Media	157,16	159,777778
Varianza	28,8066667	39,9444444
Observaciones	25	9

Varianza agrupada	31,5911111	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	32	
Estadístico t	-1,19812499	
P(T<=t) una cola	0,11983362	
Valor crítico de t (una cola)	1,69388875	
P(T<=t) dos colas	0,23966723	
Valor crítico de t (dos colas)	2,03693334	

Fuente: elaboración propia

12.4. Pruebas F y T: DMG

Dentro del Análisis descriptivo, se realizó Prueba F para varianzas de dos muestras (Tabla 77) y Prueba T para dos muestras suponiendo varianzas iguales (Tabla 78) para pesos de madres con DMG al inicio de la gestación en casos y controles.

Tabla 77.

Resultados prueba F varianza de dos muestras		
Medida estadística	Peso de gestantes con DMG al inicio de embarazo - casos	Peso de gestantes con DMG al inicio de embarazo - controles
Media	65,5769231	70,8888889
Varianza	158,173846	287,361111
Observaciones	26	9
Grados de libertad	25	8
F	0,55043581	
P(F<=f) una cola	0,12116797	
Valor crítico para F (una cola)	0,42788854	

Fuente: elaboración propia

Tabla 78.

Resultados prueba T para dos muestras suponiendo varianzas iguales		
Medida estadística	Peso de gestantes con DMG al inicio de embarazo - casos	Peso de gestantes con DMG al inicio de embarazo - controles
Media	65,5769231	70,8888889
Varianza	158,173846	287,361111
Observaciones	26	9
Varianza agrupada	189,491971	

Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	33	
Estadístico t	-0,99777765	
P(T<=t) una cola	0,16282385	
Valor crítico de t (una cola)	1,69236031	
P(T<=t) dos colas	0,3256477	
Valor crítico de t (dos colas)	2,0345153	

Fuente: elaboración propia

Asimismo, dentro del Análisis descriptivo se realizó Prueba F para varianzas de dos muestras (Tabla 79) y Prueba T para dos muestras suponiendo varianzas iguales (Tabla 80) para pesos de madres con DMG al final de la gestación en casos y controles.

Tabla 79.

Resultados prueba F varianza de dos muestras		
Medida estadística	Peso de gestantes al final de embarazo - casos	Peso de gestantes al final de embarazo - controles
Media	74,86	79,4444444
Varianza	196,073333	283,777778
Observaciones	25	9
Grados de libertad	24	8
F	0,6909397	
P(F<=f) una cola	0,22825546	
Valor crítico para F (una cola)	0,42461376	

Fuente: elaboración propia

Tabla 80.

Resultados prueba T para dos muestras suponiendo varianzas iguales		
Medida estadística	Peso de gestantes al final de embarazo - casos	Peso de gestantes al final de embarazo - controles
Media	74,86	79,4444444
Varianza	196,073333	283,777778
Observaciones	25	9
Varianza agrupada	217,999444	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	32	
Estadístico t	-0,79874991	

P(T<=t) una cola	0,21516208	
Valor crítico de t (una cola)	1,69388875	
P(T<=t) dos colas	0,43032415	
Valor crítico de t (dos colas)	2,03693334	

Fuente: elaboración propia

Asimismo, dentro del Análisis descriptivo se realizó Prueba F para varianzas de dos muestras (Tabla 81) y Prueba T para dos muestras suponiendo varianzas desiguales (Tabla 82) para talla de madres con DMG en casos y controles.

Tabla 81.

Resultados prueba F varianza de dos muestras		
Medida estadística	Talla de gestantes - casos	Talla de gestantes - controles
Media	157,16	159,777778
Varianza	28,8066667	39,9444444
Observaciones	25	9
Grados de libertad	24	8
F	0,72116829	
P(F<=f) una cola	0,25212172	
Valor crítico para F (una cola)	0,42461376	

Fuente: elaboración propia

Tabla 82.

Resultados prueba T para dos muestras suponiendo varianzas iguales		
Medida estadística	Talla de gestantes con DMG - casos	Talla de gestantes con DMG - controles
Media	157,16	159,777778
Varianza	28,8066667	39,9444444
Observaciones	25	9
Varianza agrupada	31,5911111	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	32	
Estadístico t	-1,19812499	
P(T<=t) una cola	0,11983362	
Valor crítico de t (una cola)	1,69388875	
P(T<=t) dos colas	0,23966723	

Valor crítico de t (dos colas)	2,03693334	
--------------------------------	------------	--

Fuente: elaboración propia

