

HOSPITAL "IVAN PORTUONDO". SAN ANTONIO DE LOS BANOS.

Valor de la biopsia de piel en el síndrome prediabético

Por los Dres.:

ROGER PEREZ SANTOS* y VALENTIN PAGOLA PRADO**

Pérez Santos, R.; V. Pagóla Prado. *Valor de la biopsia de piel en el síndrome prediabético.*
Rev Cub Med 20: 2, 1981.

Se realiza un estudio basado en el criterio enunciado por varios autores de que mediante el hallazgo de la microangiopatía, se puede establecer un diagnóstico y tratamiento precoces de la diabetes mellitus. Se presenta el estudio estadístico de 130 pacientes gestantes diabéticas "normales" y con síndrome prediabéticos a quienes se les realizó biopsia de piel de la región trocantérea y se exponen los resultados encontrados, estableciéndose comparaciones entre los diversos grupos estudiados. Se valora la utilidad de este procedimiento en el diagnóstico precoz de la diabetes mellitus en la embarazada para prevenir los efectos nocivos de dicha enfermedad sobre la madre y el feto, contribuyendo así a reducir la morbilidad perinatal.

INTRODUCCION

Es conocido y aceptado que la diabetes mellitus una vez manifestada clínicamente en todo sus aspectos, presenta desde el punto de vista obstétrico complicaciones graves y dificultades que van desde el gigantismo fetal y partos prematuros hasta el aborto habitual y la esterilidad.¹

También es conocido y aceptado que mucho antes que la diabetes mellitus se haga aparente por sus síntomas clínicos o por los medios habituales de diagnóstico, la historia obstétrica "habla ya con lenguaje claro" lo que en esos momentos es imposible reconocer.¹⁻²

salvo cuando se puede demostrar la presencia de microangiopatía desde las etapas más precoces de la enfermedad (diabetes premellitus) mediante el estudio biopsico de los capilares en varias partes de la economía y especialmente en piel y músculo.³

Sabiendo que la microangiopatía forma parte del cuadro clínico de la diabetes mellitus según el criterio expresado por un gran número de autores de prestigio internacional,^{4,5} y estando ésta presente en un alto porcentaje de pacientes diabéticos, teniendo en cuenta que es posible detectarla por medio de la biopsia de piel y músculo y hacer de esta manera un diagnóstico precoz de la misma, todo lo cual redundaría en beneficio de la madre y el feto logrando reducir así la morbilidad infantil en este aspecto, es que hemos sido motivados a realizar este trabajo, con el estudio y presentación de 130 casos

* Especialista de I grado en Obstetricia y Ginecología. Hospital "Iván Portuondo".

** Especialista de I grado en Obstetricia y Ginecología. Jefe del Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital "Iván Portuondo".

escogidos de nuestro servicio de gineco-obstetricia del hospital "Iván Portuondo" con antecedentes familiares de diabetes, antecedentes obstétricos sugestivos de dicha enfermedad¹ o ambos. Mientras que el período prediabético no puede ser diagnosticado en hombre o mujer no gestante excepto en los casos de hijos de padres y madres diabéticas, o hermano gemelo idéntico, o en el padre o madre de más de 4 hijos todos diabéticos; las complicaciones obstétricas permiten ponerlo en evidencia en la mujer embarazada con un grado tal de certeza que obliga determinar una conducta.⁷

Estas manifestaciones por su importancia llegan a constituir un síndrome con base eminentemente obstétrica, el llamado "síndrome prediabético" cuyos elementos son los que a continuación vamos a enumerar y que hemos tenido a bien clasificarlos en signos mayores y signos menores.⁰

Signos Mayores

1. Diabetes familiar
2. Macrosotnía fetal
3. Partos prematuros
4. Abortos a repetición
5. Muerte fetal y perinatal inexplicada.

Signos menores

1. Toxemia a repetición
2. Polihidramnios
3. Aumento excesivo del peso de la madre durante o después de los embarazos
4. Anomalías fetales congénitas
5. Glicosuria esporádica durante el embarazo
6. Curvas de hiperglicemia sospechosas
7. Ciertos hallazgos necrópsicos fetales.

MATERIAL Y METODO

El material que integra nuestro universo de trabajo, está constituido por 130 pacientes embarazadas con distintos tiempos de gestación en el período comprendido de marzo de 1973 a octubre de 1976 en el hospital "Iván Por-

tuondo" de San Antonio de los Baños, las cuales fueron seleccionadas sobre la base de los siguientes criterios:

1. El primer grupo está integrado por 100 gestantes con uno o más de los elementos del síndrome prediabético, fundamentalmente antecedente familiar de diabetes, antecedentes obstétricos sugestivos de dicha enfermedad o ambos.
2. El segundo grupo lo constituyen 20 embarazadas sin antecedentes familiares de diabetes conocidos ni cualquiera de los demás elementos del síndrome prediabético.
3. El tercer grupo solamente lo formaron 10 pacientes embarazadas, todas ellas diabéticas conocidas con anterioridad o que su diabetes se manifestó en ocasión de la gestación con pruebas de tolerancia a la glucosa francamente positivas.

Los grupos 2 y 3 sirvieron como control para poder establecer comparaciones entre los distintos resultados encontrados.

Los métodos seguidos con estas pacientes fueron los siguientes:

- Se realizó historia clínica obstétrica a todas las pacientes precisando en cada una de ellas los antecedentes familiares de diabetes y antecedentes obstétricos sugestivos de síndrome prediabético.
- Se realizó biopsia de piel a todas las pacientes en la región trocantérea (femoroglútea) por razones de estética y no por otros motivos.
- La técnica para la obtención de la biopsia es muy sencilla y desprovista totalmente de riesgos, requiriendo escaso material quirúrgico:

Se infiltran previamente unos 5 cc de ibecaína o procaína al 2% en el sitio de la toma con aguja No. 23 y después se realiza incisión con el bisturí en forma de una losange de

1,5 X 0,5 cm a lo sumo que interese el dermis.

- Una vez tomada la muestra se procedió a su fijación en formol al 10% en los primeros 50 casos y los restantes en Bouin por ser este último un mejor fijador de la membrana basal y poderse obtener coloraciones más bellas con los métodos de tinción: El tiempo de fijación de los casos estudiados fluctuó entre 4 y 7 días al cabo de los cuales se sometió al proceso sistemático de deshidratación, aclaramiento o inclusión en parafina.
- Los cortes se realizaron a 5 ó 6 mieras y se obtuvieron un mínimo de tres cortes para cada espécimen.
- Después de obtenidos los cortes se emplearon dos técnicas de tinción; primero la hematoxilinaeosina y en segundo lugar la PAS, para poner en evidencia en una forma más clara la membrana basal de los capilares del dermis superficial.
- Una vez terminado el proceso técnico se procedió al estudio microscópico; se estudiaron un promedio de 10 capilares en sección transversal, informando fundamentalmente sobre la base del engrosamiento de la membrana basal y la hipertrofia de las células endoteliales, así como el infiltrado linfocitario perivascular.
- A todas las pacientes del primer grupo se les realizó PTG estándar previo a la realización de la biopsia.
- A las pacientes del segundo grupo sólo se les realizó glicemia en ayunas y glicemia posprandial por el método de Folin Wu.
- Las pacientes del tercer grupo ya se conocía de antemano que

presentaban trastornos del metabolismo hidrocarbonado evidenciado por la anomalía de las glicemias en ayunas y pruebas de tolerancia a la glucosa estándar.

Primer grupo

Grupos de edad (cuadro I)

La edad es un factor que no influyó en la serie estudiada pues las lesiones vasculares están presentes en diverso grado desde el nacimiento hasta la muerte en aquellas pacientes con enfermedad diabética.⁸ El mayor porcentaje de pacientes comprendidas en el grupo de 20 a 29 años sólo demuestra una vez más el período de mayor fertilidad de la mujer.^{9,10}

CUADRO I

DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD

Grupos de edad	No. de pacientes	%
15 a 19	10	10
20 a 24	32	32
25 a 29	34	34
30 a 34	16	16
35 a 39	5	5
40 y más	3	3
Total	100	100

Hospital "Iván Portuondo", S.A.B. 1973-1976.

Paridad (cuadro II)

La paridad es un factor de influencia adversa en las pacientes genéticamente predispuestas, pues es bien conocido que la multiparidad disminuye la tolerancia a los hidrocarbonados. En nuestra casuística más de las dos terceras partes de las pacientes eran nulíparas o primíparas, por lo cual no fue posible encontrar antecedentes obstétricos floridos.

PARTOS

CUADRO II

DISTRIBUCION SEGUN NUMERO DE Paridad		
Paridad	No. de pacientes	%
0	21	21
1	38	38
2	17	17
3	9	9
4	8	8
5	3	3
6	2	2
7 y más	3	3
Total	100	100

Hospital "Iván Portuondo", S.A.B. 1973-1976.

CUADRO III

ANTECEDENTES OBSTETRICOS PREVIOS
DE LA SERIE ESTUDIADA

Modo de terminar el embarazo	No. de embarazos	%
A término	153	62,19
Prematuros	18	7,34
A. espontáneos	25	10,16
A. provocados	34	13,82
M. fetal tardía	7	2,84
M. neonatal precoz	9	3,65
Total	246	100,00

Hospital "Iván Portuondo", S.A.B. 1973-1976.

Antecedentes obstétricos previos
(cuadro III)

Los antecedentes obstétricos previos fueron pobres en nuestra serie, estaban relacionados fundamentalmente con la baja paridad de las pacientes estudiadas.

En cuanto a la prematuridad, la cifra de 7,34% encontrada por nosotros, está de acuerdo con lo informado por otros autores que dan cifras del 6 y 16%.¹¹

Con relación a los abortos espontáneos la cifra encontrada por nosotros de 10,16% también coincide con lo informado por otros autores.¹¹

CUADRO IV

DISTRIBUCION DE FAMILIARES DIABETICOS
SEGUN DISTINTAS VIAS

Vías	No. de pacientes	%
Vía materna	72	45,85
Vía paterna	48	30,57
Ambas vías	28	17,85
Ninguna vía	9	5,73
Total	157	100,00

Hospital "Iván Portuondo", S.A.B. 1973-1976.

Parentesco con otros familiares diabéticos
(cuadro IV)

En cuanto al grado de parentesco de la paciente con otros familiares diabéticos, nuestros hallazgos coinciden con los de otros autores, pues es bien manifiesta la influencia de la vía materna sobre la transmisión genética de la diabetes mellitus, que predomina sobre la influencia de la vía paterna.

Elementos del síndrome prediabético
(cuadro V)

En cuanto a la distribución de casos según frecuencia por elemento del síndrome prediabético encontramos lo siguiente:

El gran porcentaje de familiares diabéticos en nuestra serie se debió a que uno de los criterios de la selección fue la existencia de dicho antecedente.

En cuanto a la historia de prematuridad ya se hicieron los comentarios al analizar el cuadro III.

Muerte fetal y perinatal inexplicada: los hallazgos en este sentido coinciden con la mayoría de los autores¹² que dan cifras del 10 a 20%, siendo en nuestra serie del 14%.

La macrosomía fetal en nuestra casuística fue del 10%, lo cual coincide con lo encontrado por otros autores.²⁷

El aborto reiterado en nuestra serie fue del 5%, ligeramente inferior a lo encontrado por otros autores.²¹¹

CUADRO V

DISTRIBUCION DE PACIENTES POR ELEMENTO DEL SINDROME PREDIABETICO

Elemento del síndrome	No. de pacientes
Diabetes familiar	91
Prematuridad	16
Muerte fetal y perinatal	14
Macrosomía fetal	10
Aborto reiterado	5
Toxemia a repetición	3
Polihidramnios	1
Anomalías congénitas	1
Glicosuria esporádica	1
Obesidad	2
PTG sospechoso	4
Ciertos hallazgos necrópsicos fetales	~

Hospital "Iván Portuondo", S.A.B. 1973-1976.

Encontramos toxemia a repetición en nuestra serie en el 3%, lo cual es inferior a lo señalado por otros autores como *PeeI*, que da el 13% y *White* que señala el 50%. Si incluimos las pacientes que tuvieron toxemia aunque fuera por primera vez, teniendo en cuenta que la mayoría de las mismas es de baja paridad, obtendríamos el 20%, cifra esta que se aproxima a lo informado por *Valdés Amador* en su casuística, que es de un 37%.

La frecuencia del polihidramnios encontrada por nosotros del 1%, se aproxima a lo informado por *Valverde*, que es del 2%.¹³

El hallazgo de malformaciones fetales en nuestra serie fue del 1%, lo cual concuerda con lo informado por otros autores, que dan cifras del 0,7 al 1,7%.

La glicosuria esporádica fue del 2% en nuestra casuística, cifra que concuerda con lo informado por otros autores.-

En nuestra serie se encontró el 4% de obesidad franca, aunque este aspecto no lo pudimos cuantificar producto de faltarnos algunos datos, aunque sabemos que un buen grupo de pacientes tenían sobrepeso.

Presentaron curvas de hiperglicemia sospechosa el 2% de las pacientes de

CUADRO VI

DISTRIBUCION DEL NUMERO DE ELEMENTOS SEGUN FRECUENCIA EN EL SINDROME PREDIABETICO

No. de elementos	No. de pacientes	%
Un elemento	65	65
Dos elementos	22	22
Tres elementos	12	12
Más de tres	1	1
Total	100	100

Hospital "Iván Portuondo", S.A.B. 1973-1976.

las cuales una resultó tener lesiones vasculares compatibles con microangiopatía diabética.

Frecuencia del número de elementos en el síndrome prediabético (cuadro VI)

El mayor porcentaje de casos de nuestra serie (65%) sólo tenían uno de los elementos del síndrome y esto se explica porque el 50% de las pacientes tenían antecedentes obstétricos pobres por ser nulíparas o primigestas.

Resultados del PTG (cuadro VII)

El 49% de las pacientes mostró un PTG normal y el otro 49% tuvo una curva plana, lo cual tiene valor pues en nuestra casuística llama la atención que en un elevado porcentaje de pacientes coincidió la existencia de curvas planas y una gran carga familiar de diabetes con biopsias positivas.

Hallazgos del estudio biopsico (cuadro VIII)

Los hallazgos en cuanto al porcentaje de positividad de la biopsia concuerdan con lo informado por otros autores, que dan cifras parecidas a las nuestras.^{714,18}

Tomando como criterio la presencia de engrosamiento de la membrana basal en distinto grado como hecho fundamental, así como la tumefacción endotelial u otro tipo de lesión, fueron positivas el 61% de las biopsias.

Tomando como base la presencia de 3 o más de las lesiones en ausencia de engrosamiento de la membrana basal, fueron consideradas sospechosas el 6% de las mismas.

Si sólo existían 2 de estas lesiones, se consideraron dudosas el 12%, y si sólo tenían un tipo de lesión que no fuera el engrosamiento de la membrana basal o ninguna lesión, se consideraron negativas el 21% de las biopsias.

Correlación entre la biopsia y el número de elementos del síndrome prediabético (cuadro IX)

Es significativo el hecho que a medida que aumenta el número de elementos del síndrome, aumenta paralelamente la positividad de la biopsia, ésta es positiva en el 100% de los casos con más de tres elementos.

Correlación de las lesiones vasculares entre los distintos grupos estudiados (cuadro X)

En los casos estudiados por nosotros, se valoraron las lesiones de los capilares del dermis papilar en tres grupos:

1. Ausencia de lesiones
2. Lesiones de engrosamiento de la membrana basal e hipertrofia y tumefacción endotelial en grado "discreto" o moderado
3. Con las mismas lesiones en grado intenso o marcado.

Las lesiones observadas en nuestros casos en este grupo, correspondían a las dos primeras, y no se pudo encontrar ninguna lesión en grado intenso.

El engrosamiento de la membrana basal en distinto grado constituye la lesión fundamental en la cual se sustenta el diagnóstico histopatológico de la diabetes mellitus.

CUADRO VII

RESULTADOS DEL PTG

PTG	No. de pacientes	%
Normales	49	49
Curvas planas	49	49
Sospechosas	2	2
Total	100	100

Hospital "Iván Portuondo", S.A.B. 1973-1976.

CUADRO VIII

HALLAZGOS DEL ESTUDIO BIOPSICO

Resultado	No. de pacientes	%
Positivos	61	61
Sospechosos	6	6
Dudosos	12	12
Negativos	21	21
Total	100	100

Hospital "Iván Portuondo", S.A.B. 1973-1976.

La tumefacción e hipertrofia endotelial de la íntima es otro de los elementos importantes, pues es señalado por algunos autores que esta lesión precede al engrosamiento de la membrana basal estando relacionados ambos procesos íntimamente a los pericitos o células murales que se cree dan origen a estos dos tipos de lesiones.

El infiltrado inflamatorio perivascular es una lesión inespecífica que puede estar presente en otros procesos no relacionados con microangiopatía diabética, aunque en nuestra casuística estuvo presente en un alto porcentaje de casos.

La rigidez capilar es una lesión que no hemos encontrado informada por otros autores en la literatura revisada, al menos en los vasos del dermis, y creemos que por su gran porcentaje de coincidencia con engrosamiento de la membrana basal y a veces precediéndola, constituye un elemento precoz de valor en el diagnóstico de la microangiopatía diabética.

La hiperplasia capilar es un elemento de compensación, pues estuvo presente tanto en diabéticas como en síndromes prediabéticos y ausente en las normales, como era de esperar.

CUADRO IX

CORRELACION ENTRE EL RESULTADO DE LA BIOPSIA Y EL NUMERO DE ELEMENTOS DEL SINDROME PREDIABETICO

No. de elementos	No. de pacientes	P	%	S	%	D	%	N	%
Un elemento	65	38	58,46	5	7,69	10	15,39	12	18,46
Dos elementos	22	13	59,09	0	0,00	2	9,09	7	31,82
Tres elementos	12	9	75,00	1	8,34	0	0,00	2	16,66
Más de tres	1	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Total	100	61	61,00	6	6,00	12	12,00	21	21,00

Hospital "Iván Portuondo", S.A.B. 1973-1976.

CUADRO X

CORRELACION DE LAS LESIONES VASCULARES EN DIABETICAS, SINDROME PREDIABETICO Y PACIENTES "NORMALES"

Tipos de lesión	Diabéticas %	S. Prediabéticos %	Normales %
Engrosamiento de la			
membrana basal	100	61	20
Tumefacción endotelial	100	66	15
Infiltrado inflamatorio	90	74	60
Rigidez del contorno capilar	80	49	25
Hiperplasia capilar	10	9	0
Reduplicación de la membrana basal	0	18	10
Ausencia de lesiones	0	4	25

Hospital "Iván Portuondo", S.A.B. 1973-1976.

La reduplicación de la membrana basal es una lesión señalada por otros autores, aunque no tenemos explicación satisfactoria para ella.

Segundo grupo

Este grupo de pacientes catalogadas de "normales" mostró en el 20% de los casos lesiones discretas de microangiopatía diabética, lo cual está de acuerdo con otros autores que es del 10 al 15%.¹⁵

No concuerda con lo informado por *Braulio Lima* en su trabajo de terminación de residencia, que es del 35%.¹⁰ Esto se explica tal vez porque ese estudio se realizó con microscopio electrónico que puede revelar lesiones más sutiles.

No obstante, la mayoría de los autores informan a la microangiopatía como específica de la diabetes mellitus.

Tercer grupo

En éste grupo de pacientes que estuvo integrado por diabéticas conocidas o diagnosticadas en el momento de la gestación, se encontró un 100% de positividad de la biopsia, siendo las lesiones vasculares más intensas que en los grupos anteriores aunque no hubo correlación entre la gravedad de la lesión y el grado de trastorno metabólico, lo cual concuerda igualmente con lo informado por otros autores.⁵

El estudio de las lesiones vasculares se hizo sobre la base de métodos cualitativos, aunque conocíamos el valor que tiene el coeficiente pared-luz como método cuantitativo más exacto para el diagnóstico histopatológico introducido por *Márquez, Nakov y colaboradores* en el año 1965.¹⁷

CONCLUSIONES

1. La biopsia de la piel es un procedimiento de utilidad en el diagnóstico precoz de la diabetes mellitus.
2. El diagnóstico de la diabetes mellitus en sus etapas más precoces se

sustenta en el hallazgo de la microangiopatía y tiene importancia en la prevención de los efectos nocivos de dicha enfermedad sobre el producto, lo cual nos permite reducir la morbilidad y mortalidad perinatal.

3. La multiparidad tiene influencia adversa sobre el metabolismo hidrocárbico en las pacientes genéticamente predispuestas, aunque no influye en el hallazgo de microangiopatía.
4. Los antecedentes obstétricos previos tienen un gran valor en cuanto al grado de sospecha de la diabetes mellitus, por lo que deben ser valorados cuidadosamente en cada paciente.
5. El antecedente de diabetes familiar debe tenerse en cuenta como índice de sospecha en cuanto al diagnóstico, sobre todo si va unido a una historia obstétrica sugestiva de dicha enfermedad.
6. La positividad de la biopsia aumenta paralelamente con el número de elementos del síndrome prediabético.
7. El hallazgo de un PTG con curva plana es de valor en la sospecha del diagnóstico de diabetes por la alta coincidencia de la misma con biopsia positiva y diabetes familiar en la serie estudiada.
8. El engrosamiento de la membrana basal del capilar en diverso grado es la lesión fundamental en la cual se sustenta el diagnóstico histopatológico de la microangiopatía diabética.
9. El infiltrado inflamatorio perivascular es una lesión inespecífica que por sí sola no tiene valor diagnóstico, aunque acompaña a las otras lesiones vasculares en un gran porcentaje de pacientes.
10. La rigidez del contorno capilar parece ser un signo precoz de microangiopatía diabética, pues acompaña

ña al engrosamiento de la membrana basal en un gran porcentaje de pacientes.

11. La hiperplasia capilar parece ser un fenómeno de compensación vascular para suplir la deficiencia circulatoria capilar de los vasos lesionados.
12. Estamos de acuerdo con la mayoría de los autores que la microangiopatía es específica de la diabetes,

pues aunque estuvo presente en el 20% de las pacientes supuestamente normales, la encontramos en el 100% de las diabéticas conocidas, no guardando relación con el grado de trastorno metabólico.

Reconocimiento

Al profesor Antonio Márquez Guillen, por su colaboración en este trabajo y la revisión del manuscrito final.

SUMMARY

Pérez Santos, R. et al. *Value of skin biopsy in the prediabetic syndrome*. Rev Cub Med 20: 2, 1981.

A study is carried out based on the criteria stated by several authors that by means of microangiopathy finding a diagnosis and early treatment for diabetes mellitus disease can be established. Statistical study is reported on 130 "normal" gestational diabetes patients and with prediabetic syndromes to whom skin biopsy from the trochanterical region was performed and the results obtained are showed; comparisons are established besides the different groups being studied. The profit of the procedure for diabetes mellitus early diagnosis on pregnant women in order to avoid nocuous effects for such disease on the mother and fetus is assessed, helping in this way to decrease perinatal morbimortality.

RESUME

Pérez Santos, R. et al. *Valeur de la biopsie de peau dans le syndrome prédiabétique*. Rev Cub Med 20: 2, 1981.

Sur la base du critère énoncé par plusieurs auteurs qui signalent que par la trouvaille de la microangiopathie il est possible d'établir le diagnostic et le traitement précoces du diabetes mellitus, les auteurs font une étude statistique portant sur 130 patientes gestantes diabétiques "normales" et avec syndrome prédiabétique, auxquelles on a fait biopsie de peau de la région trochantérienne; les résultats obtenus sont montrés et des comparaisons sont établies entre les différents groupes étudiés. Les auteurs évaluent l'utilité de ce procédé dans le diagnostic précoce du diabetes mellitus chez la gestante pour prévenir les effets nocifs de cette maladie sur la mere et sur le foetus, ce qui contribuera à réduire la morbidité et la mortalité périnatales.

BIBLIOGRAFIA

1. *Márquez Guillén, A.* Síndrome prediabético. Su importancia como causa de muerte fetal en el hospital docente "General Calixto García". *Rev Cub Med* 4(1):22, 1965.
2. *Valdés Amador, L.* Diabetes y embarazo. Trabajo de grado. Hospital docente "América Arias". La Habana, 1970.
3. *Pérez Santos, R.; R. Pérez Martínez.* Valor de la biopsia de piel en el síndrome prediabético de la embarazada. Informe preliminar. Primera Jornada Provincial de Obstetricia y Ginecología. La Habana, 1974.
4. *Fernández Alfaro, D.; C. Núñez Ruiz.* Diagnóstico precoz de la diabetes mellitus por la biopsia de vasto externo. *Rev Cub Med* 12(2): 145, 1973.
5. *Sperstein, M.D. et al.* Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic and prediabetic patients. *J Clin Invest* 47: 1973, 1968.
6. *Pérez Santos, R.* Valor de la biopsia de piel en el síndrome prediabético. Trabajo de grado. Hospital general "Iván Portuondo", S.A.B., 1976.
7. *Mateo de Acosta Fernández, O.* Diabetes mellitus, 3ra. ed., pág. 17. Instituto Cubano del Libro, La Habana, 1971.
8. *Garrachón, J. y colaboradores.* Los capilares dérmicos en recién nacidos de madres con anomalías del metabolismo hidrogenocarbonato. *Rev Esp* 96(5):293, 1965.
9. *Pagola Prado, V.* Morbi-mortalidad fetal y operación cesárea. Trabajo de grado. Hospital docente "Enrique Cabrera", La Habana, 1973.
10. *Zamora, I.* Morbilidad de la interrupción del embarazo. Trabajo de grado. Hospital docente "Enrique Cabrera", La Habana, 1976.
11. *Botella Llusía, J.* Enfermedades que complican la gestación. *Patología Obstétrica*. 6ta. ed., pág. 138, Ed. Revolucionaria, Cuba, 1964.
12. *García, D.* Diabetes y embarazo. Revisión bibliográfica de conjunto de gineco-obstetricia. Hospital docente materno infantil "10 de Octubre", La Habana, 1975.
13. *Valverde, A. y colaboradores.* Diabetes y embarazo. *Rev Cub Med* 8(4):271, 1969.
14. *Velasco, M.S. et al.* Glucose tolerance test in pregnancy and clinical manifestations in the offspring. *Am J Obstet Gynecol* 96: 930, 1966.
15. *Herrera Pombo, J.L.* Correlaciones clínicas y anatomopatológicas de la microangiopatía diabética. Estudio de la biopsia de piel. *Rev Clin Esp* 109(5):377, 1968.
16. *Lima Santana, B.* Microangiopatía diabética. Trabajo de grado. La Habana, 1975.
17. *Márquez Guillén, A.* Estudio comparativo de las alteraciones capilares en piel de diabéticos, prediabéticos genuinos y síndrome prediabético. *Rev Cub Med* 6(4):401, 1967.

Recibido: marzo 31, 1980.

Aprobado: marzo 22, 1980.

Dr. *Roger Pérez Santos* Hospital
"Iván Portuondo" Calle 76 No.
4511 San Antonio de los
Baños.