

CLINICA DE LA RETINOPATIA DIABETICA

Por
Prof. Dr. Juan MURUBE DEL CASTILLO
(de Madrid)
Manuel GONZALEZ DE LA ROSA
(de Tenerife)
José AGUILAR ESTEVEZ
(de Tenerife)

RESUMEN EN ESPAÑOL: Clínica de la Retinopatía Diabética. La retinopatía diabética comienza mucho antes de que pueda ser detectada con el oftalmoscopio, y desde Hirschberg hasta nuestros días han sido muchas las clasificaciones que han propuesto diversos autores. La presentada aquí reúne criterios clínicos, histopatológicos, oftalmoscópicos y didácticos que la hacen científica para el oftalmólogo y útil para el internista.

RÉSUMÉ FRANÇAIS: Clinique de la Rétinopathie Diabétique. La rétinopathie diabétique commence longtemps avant de pouvoir être détectée par l'ophthalmoscope et depuis Hirschberg jusqu'à nos jours, les classifications proposées par différents auteurs ont été très différentes. Celle qui est présentée ici réunit des points de vue cliniques, histopathologiques, ophtalmoscopiques et didactiques qui la rendent scientifique pour l'ophtalmologue et utile pour l'interniste.

ENGLISH SUMMARY: Clinic of the Diabetic Retinopathy. The diabetic retinopathy starts a long time before it can be detected with the ophthalmoscope, and since Hirschberg, up to the present day, there have been many classifications put forward by various authors. The one presented here gathers clinical, histopathological, ophtalmoscopical and didactic criteria which make it scientific for the ophthalmologist and useful por the intern.

Hirschberg (1891) hizo por primera vez la clasificación de las RD en tres tipos:

1.- Retinitis central punctata, caracterizada por la existencia en el fundus oculi de manchitas puntiformes rojas y blancas correspondientes a microhemorragias y microexudados.

2.- Retinitis con hemorragias y exudados de mayor tamaño.

3.- Retinitis complejas de tipos varios que semejan y se imbrican con cuadros de arteriosclerosis hipertensión o nefritis.

Entre las muchas clasificaciones hechas después destaca la de Ballantyne y cols. (1943), que tuvo amplio uso durante dos decenios. Constaba de:

Período I: Caracterizado por un engrosamiento venoso, microaneurismas, microhemorragias y microexudados intraretinales.

Período II: Con mayores hemorragias y exudados y afectación macular.

Período III: Con gran afectación arterial y venosa por arteriosclerosis y estasis venosa, peligro creciente de trombosis y eventual proliferación de neovasos.

Período IV: Caracterizado por hemorragias en vítreo y retinopatía proliferante.

Palomar Palomar (1956) da un paso más cuando hace una clasificación de la RD en cinco períodos, y su período IV lo divide, según el tipo de evolución, en formas IV a ó de evolución exudativa, IV b ó de evolución hemorrágica y IV c ó de evolución vasoneoformadora. Esta concepción es recogida más tarde por Almaric (1960), que dividió las RD en formas

edematosas o exudativas y formas hemorrágicas, y Grange (1978), que subdividió estas últimas en formas hemorrágicas puras y hemorrágicas proliferantes.

Sánchez Salorio y cols. (1971) describen la evolución de la retina del diabético, desde el punto de vista oftalmoscópico, en diversos tipos sucesivos: retina normal (real, expectante y aparente), angiopatía prerretinopática, RD punctata centralis tipo Hirschberg y RD simple. A partir de aquí la RD evoluciona hacia formas hemorrágicas, exudativas o mixtas, y las formas hemorrágicas cursan o no hacia la RD proliferante, de la que por su evolución distinguen tres tipos: estabilizada, progresiva y acelerada.

Aguilar Bartolomé (1971) clasifica la RD en seis grupos de afectación creciente:

I: Dilatación venosa y alteraciones de la onda b del electroretinograma.

II: Aparición de microaneurismas; se apostilla con las letras A, B o C, según el número de éstos sea 1-5, 5-10 o más de 10, y con las letras M o P, según se sitúen en la mácula o alrededor de ella.

III: Hemorragias exudados y alteraciones pigmentarias.

IV: Neovasos.

V: Gran retinitis proliferante, a veces con desprendimiento de retina.

VI: Estado terminal con desprendimiento de retina, hemorragias masivas, catarata, rubeosis del iris, glaucoma hemorrágico, etc.

Estas clasificaciones evolutivas, que se apoyan en la oftalmoscopia simple, y cuya finalidad es sentar una comprensión

patogénica y clínica de la evolución de las lesiones, siguen siendo muy utilizadas por el médico internista, y seguirán siendo de momento la base de todas las clasificaciones; ello no obsta para que se complementen con diversas matizaciones, por una parte, porque la oftalmoscopia simple está desbordada por múltiples pruebas que se le anticipan, y por otra parte, porque el interés actual de los investigadores está volcado, además de en la clínica de los distintos cuadros de la RD, en su agrupamiento por etiopatogenias y en su clasificación con vistas a la terapéutica, principalmente a la terapéutica fotocoaguladora.

Por ello aparecen clasificaciones que simplifican la RD a dos grupos:

A) Formas simples o exudativas. Que van a cegar lentamente por el edema macular crónico.

B) Formas neovasculares o prlififerantes. Que van a cegar con cierta rapidez por hemorragias intravítreas, desprendimiento de retina o glaucoma neovascular.

Esta clasificación se corresponde "grosso modo" con otra muy utilizada actualmente por los norteamericanos, que divide la RD en formas planas o de fundus ("background retinopathy") y formas proliferativas ("proliferative retinopathy").

Algunos autores subdividen el primer grupo de ambas clasificaciones en formas edematosas e isquémicas y el segundo grupo en formas neovasculares intrarretinianas, epirretinianas, epipapilares, etc., según la topología de los vasos (Beaumont y cols., 1972; L'Esperance, 1975; Bonnet, 1977, etc.)

Los bioquímicos actuales suelen emplear clasificaciones "horizontales" que definen la respuesta biológica de cada paciente (por ejemplo, RD planas y RD proliferativas), pero el Oftalmólogo clínico que a diario trata pacientes con RD ne-

cesita, aun sin prescindir de la anterior división, completarla con una clasificación "vertical" en estadios evolutivos (RD I, II, III, etc., o preoftalmoscópica, punteada, tachonada, etc.) que establezca claramente la gravedad de la afectación retiniana. Por ello, si se desea una clasificación fluida entre todos los científicos es conveniente utilizar una clasificación "cuadrículada" (es decir, mezcla de "horizontal" y "vertical"), cualquiera que ella sea.

A continuación expondremos la evolución y concatenación de las lesiones del cuadro retiniano según la clasificación que veníamos utilizando en nuestra praxis clínica desde hace años (fig. 1): clasificación que es útil tanto para el biólogo o el endocrinólogo interesado en el mecanismo etiopatogénico de las distintas RD, como para el médico general que desea establecer el estado de gravedad evolutiva de la RD, como para el oftalmólogo que ha de tomar actitudes terapéuticas adecuadas no sólo al tipo, sino a la profundidad de las lesiones. Consta esta clasificación de una cascada en cuatro escalones: RD I o preoftalmoscópica, R II o punteada, R III o tachonada (en la que se hacen evidentes las tendencias exudativas, trombosantes o neovasculares del paciente) y RD VI o ambliopizante o invalidante (por maculoedema, maculotrombosis o invasión vasculovítrea); el término "ambliopía" es usado aquí con un significado etimológico de "disminución de la agudeza visual", aunque ésta sea por causas orgánicas.

Las tendencias exudativa, trombosante y neo vascular probablemente ya existen en los estadios I y II, pero a la exploración oftalmoscópica no se hacen ostensibles hasta el estadio III. La utilidad clínica de establecer un estadio IV está en que este estadio señala el principio del descenso de la agudeza visual y, por consiguiente, la

entrada en una fase clínica totalmente distinta a la III, aunque cualitativamente sus lesiones sean iguales.

RD I O PREEFTALMOSCOPICA

Abarca este período desde la aparición de los primeros signos de anormalidad retiniana detectados con exploraciones especiales hasta la aparición de los primeros signos detectados por oftalmoscopia simple.

Se escapa, por tanto, este período a las posibilidades diagnósticas del internista, cuyo material de exploración ocular suele reducirse al oftalmoscopio. Es, por el contrario, objeto de atención creciente en los departamentos de oftalmología, donde pueden descubrirse muy precozmente las alteraciones retinianas iniciales.

1. DILATACION VASCULAR Y ENLENTECIMIENTO DEL FLUJO

La velocidad del flujo retiniano está ya disminuida mucho antes de que aparezcan las primeras manifestaciones oftalmoscópicas de la RD (L'Espérance, 1971; Kohner, 1975). Esta disminución de la velocidad del flujo retiniano de los diabéticos, que se simultanea con una dilatación capilar y venular, parece deberse a factores varios, cuya importancia proporcional no está establecida, y que son la mayor viscosidad sanguínea, la hipoxia local y la degeneración de los pericitos capilares. Cunha Vaz y cols., (1979) añaden como un factor más el estrechamiento de las arteriolas retinianas.

La velocidad del flujo retiniano puede ser fácilmente puesta de manifiesto por fluoresceingrafía. La técnica de fluoresceingrafía retiniana introducida por Novotny y cols., (1961) consiste en la exploración fotográfica retiniana previa inyec-

ción de fluoresceína en el torrente circulatorio a través de una vena del brazo. Con ello el conocimiento de la patología endocular dio un salto sólo comparable con el de la introducción del oftalmoscopio por Von Helmholtz (1951). La fluoresceingrafía retiniana permite descubrir fácilmente las áreas de perfusión y de oclusión vascular retinianas, la identificación de neovasos, la medida de la velocidad del flujo sanguíneo retiniano y coroideo y las zonas de trasudación (rezume) vascular. Su utilización en la RD tuvo desde su inicio en nuestra patria una importante aportación por parte de las escuelas oftalmológicas universitarias de Barcelona y Madrid (Casanovas Carnicer y cols., 1969; Negrete Rojas y cols., 1969).

El tiempo de circulación retiniano se determina por fluoresceingrafía simple midiendo sobre el borde papilar los segundos transcurridos desde que entra en la retina la primera fluoresceína arterial hasta que sale de la retina la primera fluoresceína venosa. Según Marquardt y cols. (1978) este tiempo es de 1,1-1,2 segundos en los vasos de lado temporal de la papila y de 1,3 segundos en los vasos del lado nasal. En los diabéticos que están desarrollando o ya tienen una RD el tiempo de flujo retinal es mayor; Koerner y cols., (1978) lo valoran, aproximadamente, en el doble del normal. La fluoresceingrafía retiniana permite detectar la RD mucho antes que la oftalmoscopia simple. Klemen y cols. (1980 a) encuentran que antes de que se inicien los primeros signos oftalmoscópicos de RD la fluoresceingrafía detecta en el 89% de los diabéticos dilatación capilar, en el 78% oclusiones capilares, en el 54% rezume de la fluoresceína y en el 40% cortocircuitos arteriovenosos.

El portugués Cunha Vaz y su escuela de Coimbra (1975, 1978 a y b, 1979) han introducido un nuevo método fluorescein-

CLINICA DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

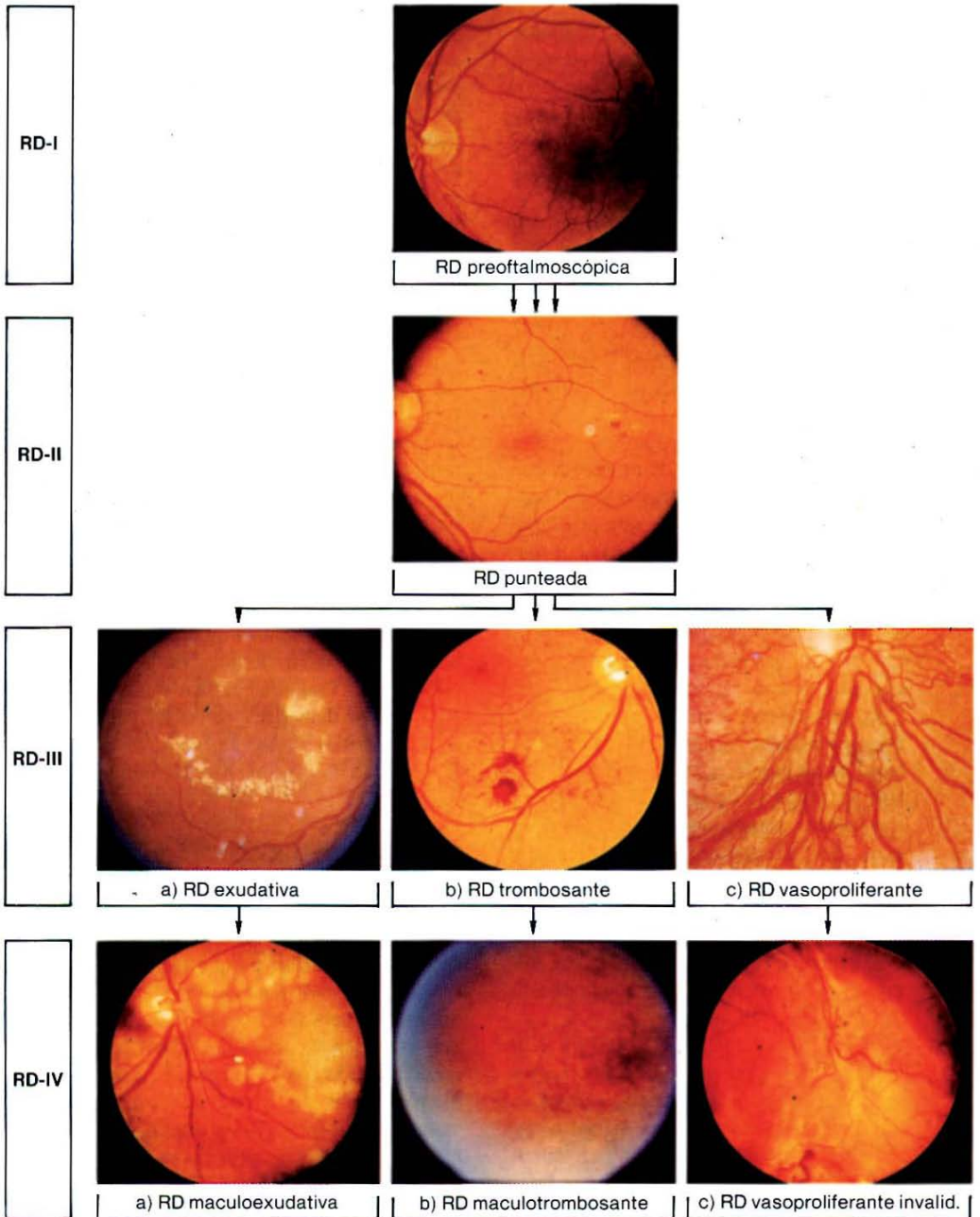


Fig. 1.—Estadios clinicoevolutivos de la RD.

gráfico, la fluorofotometría, que mediante un cromatómetro mide la concentración de fluoresceína en el interior de los vasos "retinianos y en las zonas extravasculares donde haya rezumado, permitiendo así valorar la velocidad de flujo retiniano y la permeabilidad de las paredes vasculares. Con esta técnica los autores descubren mucho antes que la fluoresceingrafía simple el enlentecimiento de la corriente sanguínea retinal.

2. HIPERPERMEABILIDAD CAPILAR. ENGROSAMIENTO DE LA MEMBRANA BASAL

Buzney y cols. (1978) demostraron que la catabolización de la glucosa por el cortocircuito de las pentosas, que es el que mayormente emplea la pared capilar, juega un importante papel en la regulación de la pared capilar, principalmente por acción a nivel de las uniones ocludentes entre células endoteliales. En el diabético esta vía está disminuida.

Probablemente como consecuencia del mismo trastorno metabólico la membrana basal de los capilares retinianos del diabético se encuentra engrosada, hecho éste muy precoz comprobado desde hace unos años por microscopía electrónica. La membrana basal de los capilares retinianos normales está formada principalmente por prolina, hidroxiprolina, lisina e hidroxilisina; la del diabético tiene un aumento de hidroxiprolina, lo que le da una mayor permeabilidad.

Cunha Vaz y cols. (1975, 1978 a y b) han mostrado con su método fluorofotométrico cómo en el diabético ya antes de que aparezcan los primeros signos oftalmoscópicos de RD no sólo hay un enlentecimiento del flujo en los vasos retinianos, sino también una disminución de la barrera hemorretinal que se manifiesta

por un exagerado rezume de la fluoresceína que pasa al vítreo posterior. Recientemente estos autores (Cunha Vaz y colaboradores, 1979) han confirmado cómo en diabéticos sin signos de RD detectables por oftalmoscopia o por angiofluoresceingrafía simples, la fluorofotometría les ha permitido determinar que el aumento del rezume sérico de los vasos retinianos aumenta con tanta mayor rapidez cuanto peor fue el control metabólico que el paciente llevó sobre su glucemia.

El método de Cunha Vaz ha sido aplicado en jóvenes diabéticos por Waltman y cols. (1978 a, b y c), que han podido así separar entre la población diabética la pre-retinopatía de la que no lo es. En España un procedimiento similar ha sido desarrollado en Universidad de La Laguna por González de la Rosa y cols. (1980).

La permeabilidad capilar está íntimamente relacionada con la fragilidad capilar, y ésta puede ser fácilmente medida en la arcada vascular dérmica en la clínica habitual. La fragilidad capilar está aumentada en los diabéticos con RD, y tanto más cuantos más años de evolución de la enfermedad llevan (Martín Hernández y cols., 1980).

3. MICROTROMBOSIS

Según los ya lejanos trabajos de Ashton (1963), las primeras lesiones objetivables de la RD se inician porque trombos microvasculares ocluyen las arteriolas precapilares retinianas. Más tarde este mismo autor (Ashton y cols., 1965) apoyó su hipótesis inyectando en la carótida del gato microesférulas de cristal que provocan embolias múltiples de las arteriolas retinianas y que a las pocas semanas determinaron el desarrollo de un cuadro de retinopatía proliferante similar a la de la diabetes humana.

La existencia precoz de trombosis microvascular desde los estadios iniciales de la RD ha sido reiteradamente señalada y confirmada tanto por fluoresceingrafía como por anatomía patológica (Pandolf y cols. 1974, 1975; O'Malley y cols., 1975). A la formación de estos trombos contribuyen la lentitud del flujo, el aumento de los factores de coagulación y las lesiones degenerativas de la pared vascular del diabético.

Los microtrombos producen una isquemia y una anoxia de pequeños sectores retinianos que si no puede ser corregida a través de los vasos vecinos determinan la formación de cortocircuitos arteriovenosos que, carentes de tramo capilar funcional, son inoperantes para la oxigenación de los tejidos. La perpetuación de la anoxia provoca la degeneración de neovasos y, eventualmente, una retinopatía proliferante.

Aunque los hechos señalados en este párrafo han sido tan reiteradamente confirmados que quedan fuera de duda, no están libres, sin embargo, de múltiples posibles matizaciones. Por ello es interesante reseñar una reciente publicación de Ho y cols., (1969), en la que sugieren que las microtrombosis no son imprescindibles para la aparición de una RD y la formación de neovasos, ya que encuentran diabéticos con hipofunciones plaquetarias que, no obstante, han desarrollado un RD proliferante.

4. HIPERPERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA DE BRUCH

La teoría patogénica de la RD de Verin y cols. (1976) postula que la primera alteración que aparece es la hiperpermeabilidad de la barrera coriorretiniana constituida por la membrana vítrea de Bruch.

Los fluidos coroideos pasarían a la retina y provocarían un edema de la misma.

Entre las pruebas con que los autores apoyan su teoría están:

a) que sólo el humano y la rata tienen una RD, siendo los únicos animales cuya retina se nutre de dos sistemas: el coroideo y el retiniano.

b) Que la diabetes afecta selectivamente al riñón y al ojo porque los capilares glomerulares y coroideos tienen un sistema de poros parietales similar.

c) Que el miope está mejor protegido de la RD por su esclerosis coroidea.

5. DISCROMATOPSIA ADQUIRIDA

La visión cromática se deteriora paulatinamente a lo largo de la diabetes. El proceso metabólico de los pigmentos fotorreceptores aqueja el trastorno diabético con precocidad, a menudo antes de que aparezca cualquier otra manifestación, dando discromatopsias, generalmente de eje azul-amarillo (González de la Rosa, 1974; Noguera Palau y cols. 1979); en el estudio de un numeroso grupo de diabéticos encuentran que los diabéticos sin RD ya tienen un 10% de discromatopsias de eje azul-amarillo (tritanopes) y un 50% de discromatopsias sin eje definido; entre los que tienen una RD simple hay un 80% de discromatopsias, y entre los que tienen una RD proliferante, un 93%.

Las alteraciones de la visión cromática, ya congénitas, ya adquiridas por la diabetes, deben ser tenidas en cuenta a la hora de que el enfermo valore diariamente su glucosuria con papeles tornacolor, ya que ello puede ser origen de graves accidentes por mala dosificación de la medicación. Thomson y cols. (1979) comprueban en cuatro diabéticos discromatas de eje rojo-verde (un protanope y tres deuteranopes) que interpretan mal los colores

del papel tornacolor "clínitest" y que tienen gran dificultad para distinguir el verde de la glucosuria del 0,26%, del verde-marrón de la glucosuria del 0,75% y del naranja rojo de la glucosuria del 2%; dos diabéticos con defecto de eje azul-amarillo confundían siempre las lecturas de las altas glucosurias con las bajas.

6. ALTERACIONES ELECTROFISIOLOGICAS

La electrorretinografía, que como medio de detección del estado retiniano y del pronóstico de la RD es un método de exploración secundario, cobró súbito interés cuando Yonemura y cols. (1962) publicaron que la RD ya antes de aparecer signos oftalmoscópicos el electrorretinograma muestra una disminución morfológica y numérica de los potenciales oscilatorios. Este hallazgo ha sido estudiado y confirmado por diversos autores (Tassy y cols., 1971; Velissaropoulos y cols., 1971; Algere y cols., 1974; Gjötterberg, 1974; Pastor Jimeno, 1975, 1976; Eder Labairu y cols., 1979).

Por otra parte, la electroencefalografía de los potenciales evocados visuales muestra que éstos tienen una latencia aumentada en los diabéticos, aun antes de que la RD sea oftalmoscópicamente detectable (Eder Labairu y cols., 1979).

Sin embargo, el interés inicial de estos hallazgos ha disminuido grandemente, al menos desde un punto de vista clínico, con la aparición de pruebas de detección preoftalmoscópicas más específicas y mejor mensurables como es la fluorofotometría de Cunha Vaz.

RD II O PUNTEADA

La forma inicial de RD oftalmoscópica es la RD punteada o "renitis punctata de

Hirshberg". Conviene, en una clasificación evolutiva de la retinopatía diabética, asignar a esta forma el eslabón II para que quede bien claro en la mente del médico que cuando él descubre con el oftalmoscopio los primeros microaneurismas retinianos la RD lleva ya un largo camino recorrido.

El ensanchamiento del calibre capilar y venoso (con eventual estrechamiento de las arteriolas), aumento de la viscosidad sanguínea y de los factores de coagulación, enlentecimiento del flujo, incremento de la hemoglobina A_{1c}, engrosamiento de la membrana basal capilar y aumento de la permeabilidad vascular llevan a la formación de microtrombos y a un cuadro de hipoxia generalizada de la retina.

Así se instaura paulatinamente un cuadro oftalmoscópico caracterizado por la presencia en el fondo de ojo de pequeños puntos rojos (microaneurismas y microhemorragias) poco después de puntos blancos algo mayores (micro y mesoinfiltrados).

La degeneración de la pared vascular que ya se inició por el engrosamiento de la membrana basal y debilitamiento de las uniones intercelulares se sigue con la paulatina desaparición de los pericitos. La relación de pericitos/células endoteliales, que es de 1/1 en el joven y de 1/3 en el viejo, llega a ser de 1/6 en el diabético que ya inicia lesiones oftalmoscópicamente visibles. Como consecuencia de esta merma de pericitos los capilares que tenían una dilatación funcional reversible pasan a establecer una dilatación orgánica, y en algunos lociminatoris resistentiae la pared vascular se deja distender y aparecen unos ensanchamientos saculares, los microaneurismas, que son la primera lesión objetivable por oftalmoscopia simple y que durante mucho tiempo se han tenido por la lesión orgánica inicial de la RD.

Los microaneurismas miden 20-100 m. de diámetro, por lo que los más pequeños se escapan a la capacidad discriminadora del oftalmoscopio y los más grandes se ven como diminutas cabecitas de alfiler. A la exploración oftalmoscópica se pueden contar desde un microaneurisma hasta varias decenas de ellos dispersos por la zona macular y perimacular de la retina. Si se exploran por fluoresceingrafía retiniana se ve que son mucho más numerosos.

La existencia de microaneurismas es el sintoma inicial con oftalmoscopio, por lo que su importancia clínica es extraordinaria. Todo paciente al que se le descubre microaneurismas en fondo de ojo es sospechoso de ser diabético; pero es necesario añadir que si bien el 95% de los pacientes con microaneurismas son diabéticos, esta lesión no es patognomónica de diabetes, y a veces se encuentra en trombosis venosas, síndrome de hemorragias intravítreas recidivantes, macroglobulinemias y otras enfermedades.

El microaneurisma diabético puede durar semanas, meses o años y acaba desapareciendo por proliferación de su endotelio e hialinización o bien por ruptura hemorrágica y ocupación por un coágulo. Simultáneamente a la evolución de los microaneurismas van surgiendo otros nuevos en la misma o en otras áreas retinianas.

Cuando algunos capilares pierden casi todos sus pericitos se quedan sin tono, aumentan su lumen y se transforman en cortocircuitos arteriovenosos por los que deriva la sangre que tendría que pasar por los capilares vecinos semiestenosados por la hialinización de su pared, con lo que estos capilares, cuyo flujo ya estaba comprometido, acaban estenosándose totalmente.

Los microtrombos arteriolares y capila-

res producen áreas anóxicas que suelen resolverse espontáneamente, pero que en la medida en que no lo hacen dejan zonas isquémicas. En las áreas infartadas aparece un fenómeno de destrucción celular, liberación de enzimas, hiperpoiquilia, acidosis local, y se desarrolla un edema por destrucción celular de pequeña extensión y de contorno redondeado. Estas áreas infartadas del espesor retiniano se ven por oftalmoscopia como pequeños puntos o manchitas blanquecinas, generalmente mayores que los microaneurismas. En la fluoresceingrafía las zonas total o parcialmente infartadas aparecen como áreas mudas o semimudas en las que o no hay flujo o éste es muy escaso y que están rodeadas de capilares anormales con microaneurismas y fenómenos de rezume y de cortocircuitos arteriovenosos que también dejan escapar la fluoresceína.

La eventual ruptura de los vasos trombados, de los vasos de derivación o de los microaneurismas produce microhemorragias puntiformes si quedan en las capas celulares de la retina, o flamelares o en pincelada si quedan en la capa de las fibras ópticas. Las hemorragias puntiformes son a veces difíciles de diferenciar a oftalmoscopia de los microaneurismas, pero la fluoresceingrafía las detecta muy bien, pues mientras la hemorragia es una zona fluoresceingraficamente "muda", el microaneurisma es un punto fluorescente de rezume. Las hemorragias o se reabsorben o son sustituidas por infiltrados duros.

La RD oftalmoscópica, en esta forma inicial de RD II o punteada, aparece a un tiempo variable de la evolución de la diabetes que depende de factores diversos, unos conocidos y otros aún desconocidos: tipo de diabetes, edad del paciente, control de la glucemia, estado vascular, presión ocular, etc. En el transcurso de los

últimos años, tal vez en relación con nuevos factores ambientales (tensión emocional, alimentación, sedentarismo, etc.) parece que la RD oftalmoscópica está adelantando su aparición (tabla 1.).

El paso de la RD punteada a la tachonada se hace a lo largo de varios años o lustros.

RD III Y IV

RD III EXUDATIVA

Al evolucionar RD II o punteada comienza a aparecer en la retina además exudados, hemorragias y neovasos, los cuales salpican el fondo de ojo con mayor o menor número de manchas blancas y rojas, lo que justifica el paso a una nueva fase oftalmoscópica, la de RD III o tachonada.

Cuando la RD II lleva un tiempo de evolución, a veces ya en un momento muy precoz de ella, comienza a mostrar tendencia a manifestarse con un cierto tipo de evolución. Hay al menos tres tipos evolutivos perfectamente definidos: exudativo, trombosante y neovasogénico. Esta diversidad de evolución depende del especial sustrato biológico del paciente, generalmente ya existen antes del inicio de la retinopatía, y aunque aún se está muy lejos de haberse aclarado el porqué se sigue uno u otro tipo de evolución, otras manifestaciones analíticas y clínicas del paciente (hiperpermeabilidad capilar, agregabilidad plaquetaria, antígenos HLA, somatotrofina, etc.) están permitiendo elaborar diversas teorías etiopatogénicas sobre ello. Así, en las formas exudativas predominan los fenómenos de hipoxia (trastornos eritrocíticos, viscosidad hemática, etc.), en las trombosantes predomina la tendencia a la coagulación (trastornos plaquetarios, factores vascula-

res, viscosidad sanguínea, etc.) y en las neovasogénicas se investiga actualmente en el intento de determinar si hay un tipo especial de antígenos HLA o una actividad endocrina especial.

Estos tipos de RD III se suelen manifestar asociados, generalmente con mayor o menor predominio de una de las formas, pero a veces se dan aislados o al menos con relativa pureza de una de las formas, pudiendo a veces hablarse de una RD exudativa, una RD trombosante o una RD neovasogénica.

Las dos primeras formas —exudativa y trombosante— son englobadas por muchos autores como una forma única bajo el nombre de RD plana, simple o exudativa; ciertamente su asociación es casi constante, aunque con mayor predominio de una u otra; quienes usan tal denominación suelen hablar de predominio exudativo o hemorrágico. El nombre de RD hemorrágica es poco esclarecedor porque las hemorragias se dan tanto en las RD trombosantes como en las RD neovasogénicas y la patogenia de la hemorragia es totalmente distinta en uno y otro caso.

La forma de RD III exudativa es la más frecuente. Conforme las lesiones de la RD punteada van aumentando en número y extensión, y parte como consecuencia de ello, parte como manifestación primaria de la hipoxia, lentitud de flujo e hiperpermeabilidad capilar, se desarrolla lentamente un edema retiniano subclínico.

Al mismo tiempo sobre la retina perifoveal se van formando placas blancoamarillentas, densas como manchas de cera (Kerzenflecke), primero pequeñas, pero que por crecimiento y por aparición de otras nuevas dan conglomerados policíclicos, como archipiélagos, que a su vez confluyen entre sí formando una corona más o menos irregular que rodea la mácula ("retinopathia circinata"). Estas placas,

denominadas por su aspecto compacto y bien limitado exudados intrarretinianos duros (en contraposición a otros exudados llamados blandos, algodonosos o difusos que también aparecen en la RD, pero que son más típicos de otras retinopatías, como la hipertensiva), están formadas principalmente por lípidos y su origen no está bien aclarado. Según la teoría sérica (Morea y cols., 1969), los lípidos proceden de una hiperlipidemia del suero vascular; según la teoría tisular (Houston y cols., 1975) proceden de la degeneración de las células de la retina por la hipoxia provocada por el edema crónico y por las áreas de trombosis. Wise y cols. (1971) defendieron una teoría mixta en la que se conjuntarían varios factores: hiperlipidemia, hiperpermeabilidad capilar, edema retiniano y degeneración celular.

La retinopatía circinada, aunque donde más se ve en clínica es en la RD, no es específica de ella, sino que puede ser la forma de evolución de diversos edemas retinianos crónicos y, por tanto, aparecen en otras enfermedades, como trombosis venenosas retinianas, angiomatosis retinianas en el sentido de Sánchez Salorio (enfermedad de Leber, enfermedad de Coats), macroaneurismas arteriales adquiridos, desprendimientos serosos ó serohemorrágicos de epitelio pigmentario, angiomas de coroides, algunas coriorretinitis, etc. (Campos García y colaboradores, 1978).

El aspecto de la RD III o tachonada está determinado casi siempre por las lesiones exudativas y es muy característico. En "fundus oculi" se ven exudados duros, casi siempre formando una guirnalda alrededor de la mácula: a ello se añade una dilatación del árbol venoso visible, microaneurismas, y a menudo exudados difusos y hemorragias de mayor o menor tamaño cuando predominan las tendencias trombosantes y neovasogénicas, el tachonado hemorrágico es más amplio.

El tiempo de que una RD exudativa tarda en afectar la mácula es muy variable (por término medio de tres a cuatro años; raramente más de un lustro).

RD IV MACULOEXUDATIVA

En cualquier momento de la evolución de una RD tachonada puede aparecer un edema de la mácula. La patogenia de este edema es la misma que la de otras áreas retinianas. El edema macular se hace crónico y evoluciona hacia una forma denominada microquística por la formación de pequeñas cavitaciones en la capa fibrosa de Henle. La "fovea centralis" para conseguir una buena visión no tiene más células que las fotorreceptoras; de ellas salen radialmente fibras que conectan con los elementos celulares perifoveales. Estas fibras constituyen la capa de Henle. Cuando hay un edema macular crónico, la in-

Tabla I
Porcentaje de RD a lo largo de la evolución de la diabetes según cuatro autores de distintas épocas

| | Tiempo de evolución de la diabetes (en años) | | | | |
|------------------------------|--|------|-------|-------|------|
| | <5 | 5-10 | 10-15 | 15-20 | >20 |
| Palomar Palomar, 1956 | 1,4 | 14,9 | 34,1 | 38,9 | 42,1 |
| Babel y col., 1958 | 17 | 37 | | 63 | 83 |
| Jordano Pérez y col., 1972 | 21,6 | 35,5 | 53,3 | 88,9 | 90,8 |
| Monteiro Barros y col., 1976 | 31 | 50 | 83 | 100 | — |

filtración interfibrilar da a la exploración biomicroscópica el aspecto de pequeños quistes, a veces de panal de miel.

El edema crónico de la mácula se manifiesta en lo subjetivo por una disminución de la visión y cuando es muy precoz contrastan los escasos signos objetivables por oftalmoscopia con la más o menos acusada baja de visión. Su evolución es bastante lenta hacia la organización de los exudados (exudados dispersos, en estrella macular o en placa) y destrucción de los fotorreceptores y fibras. El edema microquístico de la RD, al contrario que los edemas de otros orígenes, no suele evolucionar hacia un agujero macular.

El aumento de los kerzenflecke, de las hemorragias y del deterioro vascular no es paralelo al de la afectación macular, de forma que a veces se ve una importante pérdida visual con escasos signos oftalmoscópicos y otras, por el contrario, una agudeza visual intacta con un abigarrado cuadro hemorrágico y de exudados en fondo de ojo.

El desarrollo de una RD maculoexudativa no va directamente ligada a la actividad neovasogénica de la RD, de forma que unas veces la RD maculodematososa se mantiene largos años o toda la vida sin que aparezcan proliferaciones neovasculares. Y viceversa, a menudo la RD tachonada evoluciona hacia una forma proliferante sin que aparezca edema macular o siendo éste muy tardío. En la observación de Sigelman (1980) la RD maculoexudativa se asocia a neovascularización papilar con mayor frecuencia y precocidad en la diabetes de aparición juvenil que la de aparición de adultos.

RD III TROMBOSANTE

A veces la evolución trombosa de la RD es muy acusada y en tal caso las man-

chas hemorrágicas del "fundus oculi" predominan sobre las exudativas. Estas hemorragias son la manifestación de trombosis venosas y más raramente de trombosis arteriolas de rupturas y vasculares espontáneas.

Las hemorragias pueden ser infrarretinianas o prerretinianas, según la sangre quede retenida en el espesor retiniano o se sitúe entre la retina y la hialoides vitrea. El extravasado toma, según su tamaño y lugar de ubicación, forma puntual, nular, flamelar, en nido de golondrina, etc.

La duración de la RD III trombosa es muy variable y en cualquier momento puede sobrevenir una trombosis de una gruesa rama y afectarse la agudeza visual, pasándose así a una situación clínica tan distinta de la anterior que justifica el cambio de período.

Cuando la trombosis se está gestando es frecuente que se manifieste a la oftalmoscopia un edema retiniano de las áreas inmediatas; el edema pretrombótico de los cruces arteriovenosos se conoce como signo de Bonnet; el edema pretrombótico de la papila, como signo de Palomar Palomar. El signo de Palomar (edema papilar previo a la aparición de una trombosis de la vena central de la retina) parece ser distinto a la llamada papilopatía edematosa reversible del diabético (Appen y cols. (1980), consistente en un papiledema transitorio, no seguido de una trombosis clínica, y que si bien puede deberse al inicio de una obstrucción trombótica que no se consuma y regresa, también puede tener otras causas.

Millares de Imperial J. y Fernández Fernández M. en 1000 diabéticos encuentran solo 4 con patología de nervio óptico no imputable a la RD. Un caso de neuropatía izquemica anterior crónica, un caso de papiledema y dos casos de síndrome de

DIDMOAS (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera) (symposium de RD Madrid 4-3-1983).

RD VI MACULOTROMBOSANTE

En cualquier momento de la evolución de una RD tachonada puede aparecer una trombosis de un grueso vaso retiniano, lo que cambia totalmente y agrava el panorama clínico del paciente, aunque no haya cambiado el sustrato biológico que produjo la trombosis.

La trombosis pueden presentarse en cualquier sitio, pero generalmente afectan a las venas a nivel de los cruces arteriovenosos y a la vena central de la retina. La trombosis determina un edema y hemorragia que alcanza el parénquima retiniano y los vasos situados aguas arriba del lugar de la obstrucción; casi siempre la región macular se afecta y la visión central disminuye. El drenaje de la mácula suele hacerse hacia arriba por una vena retiniana de segundo orden y hacia abajo por una vena de tercer orden. La oclusión de cualquiera de estas dos venas o de sus colectoras produce un edema por retención (pasivo) e hipoxia (activo) que generalmente se sigue de una degeneración macular cistoide.

Además cuando sobreviene una trombosis retiniana se altera el flujo vitreoretiniano y parte del extravasado infiltra el vítreo. Esta infiltración puede mejorar en los días y semanas sucesivos, pero si sobrevienen nuevas trombosis la reabsorción será cada vez más defectuosa, desarrollándose una proliferación intravítrea que podrá o no neovascularizarse secundariamente, pero cuyo origen es distinto a la de la RD neovascular

La degeneración macular, la infiltración vítrea y la aparición de un glaucoma

hemorrágico son las principales manifestaciones de la RD IV maculotrombótica.

RD III VASOPROLIFERANTE

En todas las RD aparece una neoformación vascular en el espesor de la retina que con mejor o peor acierto persigue una función reparadora.

Pero en algunos diabéticos la neoformación vascular se dispara y aparecen vasos que no buscan mantener el funcionamiento fisiológico de la retina, sino que son una consecuencia indeseada del proceso patológico instaurado. La aparición de estos neovasos gratuitos señala la existencia de una diátesis espacial del paciente que hará que su RD se precipite por un camino más rápido y sombrío.

La tendencia a la proliferación vascular no es igual en todos los pacientes con RD, habiendo unos que tienen gran propensión a ella y la desarrollan con gran precocidad y abundancia, mientras que otros son refractarios al desarrollo de neovasos proliferantes y no les aparecen aunque padezcan durante muchos años formas exudativas o trombóticas graves de RD. Aproximadamente el 15% de las RD siguen una evolución neovascular proliferante. Las diabetes juveniles desarrollan un RD más tarde que las diabetes del adulto, pero una vez aparecida la RD evoluciona con más frecuencia hacia formas neovasculares proliferantes. Como posibles causas desencadenantes de este tipo de evolución se han sugerido la existencia de determinados genotipos HLA, las hipersecreciones extemporáneas de hormona del crecimiento o la insulinoterapia. Pastor Jimeno y cols. (1980 b) distinguen dos clases de RD proliferante: la de la diabetes juvenil, que coincide con niveles altos de hormona del crecimiento, estado vascular general relativamente bueno y

escasas lesiones de RD III en "fundus oculi", y la de la diabetes del adulto con niveles de hormona del crecimiento normales, abundantes lesiones vasculares, generales (nefropatía, arteriosclerosis) y locales (RD III tachonada concomitante a la RD III neovascular).

Los neovasos proliferantes fueron clasificados por Toussaint (1968) en intrarretinianos profundos, intrarretinianos superficiales, prerretinianos y vítreos. Posteriormente se ha visto que tan importante como la profundidad de los vasos es su localización retiniana o papilar, por lo que hoy se usa más la clasificación en intrapapilares, epipapilares, papilovitreos, papilopreretinianos, intrarretinianos, epirretinianos y retinovitreos. Los neovasos proliferantes intrapapilares son muy raros. Los epipapilares, papilovitreos y papilopreretinianos son los más frecuentes y a menudo forman complejas frondas que tienen más tendencia que otros neovasos a acompañarse de glía y fibroblastos; su facilidad para progresar parece deberse a que en la papila no hay membrana limitante interna (Pérez Hick, 1980). Los intrarretinianos son poco frecuentes y más raros en el diabético adulto que el joven. Los epirretinianos y retinovitreos son también raros, sobre todo en áreas frecuentes son los que surgen de la retina central, cerca de un cruce arteriovenoso, generalmente de los vasos temporales superiores; suelen respetar la mácula.

La importancia de los vasos proliferantes es grande, pues indican una evolución "quo ad visum" de mal pronóstico. El 50% de las personas que tienen una RD proliferante con neovasos papilares quedan ciegas en dos o tres años, mientras que el 50% de las que tienen vasos proliferantes retinianos quedan ciegas en cinco o seis años (Caird, 1969).

En el último informe del Grupo de Es-

tudio de la Retinopatía Diabética de EE.UU. (Diabetica Retinopathy Study Group, 1979) se señalan como los cuatro signos mayores de riesgo de la RD:

1. La presencia de hemorragias prerretiniales o en vítreo.
2. La existencia de neovasos.
3. La localización de los neovasos en o cerca de la papila.
4. La abundancia de neovasos en o cerca de la papila.

Algunos de estos signos se imbrican parcialmente adrede, pues con ellos se pretende establecer, por suma, un criterio de riesgo; así si se reúnen dos signos de riesgo el peligro de ceguera es menor que si se reúnen tres. La existencia de muchos neovasos en papila (signo 4) presupone la existencia de los signos 2 y 3 y, por tanto, un gran riesgo. Los neovasos lejos de la papila se han mostrado como de mejor pronóstico que los papilares.

La importancia pronóstica de los neovasos papilares; y la posibilidad actualmente de hacerlos desaparecer por foto-coagulación justifica la gran atención que se les presta. L'Espérance (1975) hace de ellos una clasificación topográfica en tres tipos:

1. Epipapilares que son poco salientes y paralelos al plano de la papila.
2. Peripapilares que también son poco salientes y que se dirigen centrifugamente desde la papila hacia la retina circundante por detrás de la hialoides.
3. Papilovitreos que desde la papila se dirigen adelante y penetran en el vítreo; se acompañan de glía y son móviles al agitar el ojo.

Bonnet (1977) hace una clasificación de estos vasos papilares, que podríamos llamar hemodinámica, en vasos de fluorescencia precoz y de fluorescencia tardía. Los primeros se llenan de fluoresceína antes de aparecer la fluorescencia de la reti-

na e inmediatamente después de la fluorescencia capilar precoz de la papila; estos vasos son de origen ciliar. Los segundos fluorescen con el tiempo laminar retiniano y son de origen retiniano. Bernard (1978) relaciona ambas clasificaciones y ve que los epipapilares son de fluorescencia precoz y tardía, los peripapilares son generalmente de fluorescencia tardía y los papilovítreos son generalmente de fluorescencia precoz y más raramente de fluorescencia tardía.

La RD proliferante disminuye la visión por la opacificación del vítreo y suele llevar a la ceguera por hemorragias masivas intravítreas o por retracción de las bridas de proliferación y consiguiente desprendimiento de retina.

RD IV VASOPROLIFERANTE INCAPACITANTE

La RD empieza a adquirir una especial gravedad cuando se inician las lesiones minusvalidantes visuales que se derivan de la neovascularización.

El camino por el que la RD neovascular inicia la disminución de la agudeza visual suele ser la opacificación del vítreo por la proliferación vascular y fibrogliar. Los vasos para penetrar en el vítreo parece ser que necesitan una previa alteración de éste, ya por invasión disórica a partir de los vasos retinianos y papilares, ya por otro tipo de alteración de las relaciones metabólicas del vítreo. A su vez los vasos intravítreos por nuevos fenómenos disóricos van estableciendo el andamiaje por el que se desarrolla su progresión. Si se presenta una hemorragia intravítrea, cosa frecuente debido a la fragilidad de los neovasos intravítreos, se agrava el proceso proliferante.

Las causas últimas de la ceguera pueden ser las hemorragias masivas intravítreas,

la retracción de las bridas de proliferación y consiguiente desprendimiento de retina y el glaucoma neovascular.

FACTORES DE VARIACION EN LA EVOLUCION DE LA RD

La evolución de la RD es a menudo insólita para el clínico, pues desconocemos con precisión las causas etiopatogénicas de la diabetes y los factores que potencian o retardan su angiopatía, especialmente la retiniana.

Suelen considerarse factores de agravación de la RD la obesidad, las hiperlipidemias, la hipertensión arterial, el sedentarismo, el descontrol de las glucemias, la tensión emocional, el tabaco (Paetkau y cols., 1977; Klemen y cols., 1979, etc.). Sin embargo en unos recientes estudios estadísticos aparece que ni la obesidad ni la hipertensión arterial influyen en la aparición y curso de la RD (Pastor Jimeno y cols., 1976, 1980).

El embarazo de diabéticas con RD, aunque excepcionalmente ha coincidido con una mejoría del proceso retiniano (Grönberg y cols., 1951; Okun y cols., 1971) se ha comprobado que en la gran mayoría de los casos actúa como un factor de agravación (Horry y cols., 1965; Here, 1965; Wälinder y cols., 1973; Johnston y cols., 1980; etc.), sobre todo en las formas proliferantes. Este empeoramiento parece estar en relación con el hiperpituitarismo de la gestante, si bien Toselli y cols., (1976) lo achacan al descontrol glucémico inducido por la preñez; pues con una buena regulación insulínica del mismo puede evitarse.

Factores de protección son, aparte de la ausencia de las citadas causas de desecadenamiento (hiperglucemia, hiperagrega-

bilidad plaquetaria, etc.) y agravación (hiperlipidemia, tensión emocional, etc.), algunos procesos patológicos oculares, como el glaucoma crónico y la miopía.

El glaucoma crónico se asocia pocas veces a la RD simple y excepcionalmente a la RD proliferante. Inicialmente se sugirió que esto se debería al influjo de la presión intraocular sobre los vasos retinianos, pero actualmente se cree que se debe a un factor genético; pues los individuos diabéticos que al instarles un colirio de dexametasona varias veces diarias a lo largo de unas semanas desarrollan un glaucoma inducido no abocan a formas de RD proliferante; sin embargo, los diabéticos que con la prueba se muestran más resistentes a la subida tensional ocular son los que desarrollan formas más precoces y graves de RD.

La miopía sobre cuatro dioptrías protege también de la RD, y tanto más cuanto mayor es la ametropía. Esto se ha observado en diabéticos anisométricos, con un ojo emélope, que desarrolla RD, y un ojo miope, en el que no aparece RD. Se piensa que esto se debe al deficiente aporte vascular del ojo miope a la atrofia corioidea que, mayor o menor, siempre tienen estos pacientes a partir de las cuatro o cinco dioptrías.

La comprobación de que los pacientes con amplias atrofas coriorretinianas de otros orígenes (coroiditis diseminadas, retinopatías pigmentarias, atrofas ópticas) también están exentos de la RD contribuyó a asentar la idea de que la destrucción por fotocoagulación de amplias zonas retinianas puede proteger de la RD.

Las diabetes insulino-dependientes (que coinciden casi siempre con ser diabetes juveniles, a menudo no hereditarias, con tendencia a la cetoacidosis) desarrollan una RD más tarde que las del adulto, pero una vez instauradas tienen mayor tenden-

cia a evolucionar hacia formas proliferantes (Gliem, 1976).

Existen algunos diabéticos no insulino-dependientes, casi siempre del tipo Tattersall-Mason (es decir, diabéticos jóvenes con diabetes de herencia dominante, obesidad y demás características de una diabetes del adulto), que si toman antidiabéticos clorpropamidicos e ingieren alcohol tienen un fuerte rubor facial. Estos pacientes son muy reacios a presentar una RD, según han mostrado Leslie y cols. (1979). Se desconoce la relación que puede haber entre el fenómeno "rubor clorpropamida-alcohol" y la resistencia a la RD.

Hay otras diabetes con asociaciones sindrómicas que también tienen una especial resistencia a la RD. Tal es el caso del síndrome de Wolfram (1938), que aúna una diabetes mellitus, una diabetes insípida y una atrofia óptica y que cursa generalmente sin RD (Lura y cols., 1979).

También es muy resistente a la RD la diabetes secundaria a destrucciones masivas del páncreas. La primera publicación de RD por diabetes secundaria a pancreatitis se debe a Sprague (1947), quien aportó dos casos de RD aparecidos hacia los diez años de haberse iniciado la enfermedad. Casi todos los casos publicados después son de aparición más bien tardía, máxime teniendo en cuenta que la mayoría de los diagnósticos de pancreatitis crónica se hicieron ya en un estado avanzado: el caso de Kohn (1970) inició la RD a los siete años de diabetes; los tres casos de Tutin y cols. (1969) a los nueve, trece y dieciocho años, respectivamente; el de Fukuda y cols. (1969), a los diez años; el de Deckert (1960), a los doce años, y el de Duncan y cols. (1958), a los veinticuatro. Por otra parte, Sevel y cols. (1971) en 27 casos de pancreatitis crónica sólo encontraron dos con RD, y Maekawa y cols.

(1978) en 35 diabéticos por pancreatitis crónica con más de diez años de evolución sólo encuentran ocho con RD. Esta menor incidencia de RD en la diabetes pospancreáticas se ha achacado a la existencia de unos bajos niveles de hormona de crecimiento (Vink y colaboradores, 1970), a una hipolipidemia relativa (Joffe y cols., 1970) o a la conservación de la relación glucagón-insulina (Unger y cols., 1975).

BIBLIOGRAFIA

- AGUILAR BARTOLOME, J.M.: «Retinopatía diabética, su clasificación y evolución». *Diab. Clín. Endocr. Nutr.* 6: 425, 1971.
- ALGVERE, P. y GJOTTERBERG, M.: «Diagnostic value of oscillatory potentials of Erg and fluorescein angiography in diabetic proliferative retinopathy». *Ophthalmologica*, 168: 97, 1974.
- AMALRIC, P. (1960): Cit. por Grange, 1978.
- APPEN, R.E., CHANDRA, S.R., KLEIM, R. y MYERS, F.L.: «Diabetic papillopathy». *Amer. J. Ophthal.* 90: 203, 1980.
- ASHTON, N. y HENKIND, D.P.: «Experimental occlusion of retinal arterioles». *Brit. J. Ophthal.*, 49: 225, 1965.
- BABEL, J. y RILLIET, B.: «Ophthalmologica», 135: 471, 1958.
- BALLANTHYN, A.J. y LOEWENSTEIN, A.: «Diabetic retinopathy». *Trans. Ophthal. Soc. U.K.*, 63: 95, 1943.
- BEAUMONT, P. y HOLLOWS, F.C.: «Classification of diabetic retinopathy with therapeutic implications». *Lancet*. 1: 419, 1972.
- BERNARD, J.A.: «A propos des néovaisseaux prépapillaires». *J. Fr. Ophthal.* 1: 145.149, 1978.
- BONNET, M.: «Les néovascularisations papillaires». *Conf. Lyonn. Ophthal.* 133: 3, 1977.
- BUZNEY, S.M., FRANK, R.N., VARMA, S.D., TANISHIMA, T. y GABBAY, K.H.: «Aldolase reductase in retinal mural cells». *Invest. Ophthal. Visual Sci.* 16: 392, 1978.
- CAIRD, F.I.: «Control of diabetes and diabetic retinopathy». In: Goldberg, M.F. y col. «Symposium on the treatment of diabetic retinopathy». Public. n.º 1890. Public Health Service. pp. 107, 1969.
- CAMPOS GARCIA, S. y GARCIA CAMPOS, J.: «Retinopatía circinada». *Arch. Soc. Españ. Oftal.*, 38: 1347, 1978.
- CASANOVAS CARNICER, J., LOSCOS PIÑOL, F. y PALOMAR PETIT, F.: «La angiografía de fluorescencia, valioso auxiliar en el diagnóstico de la retinopatía diabética». *Arch. Soc. Oftal. Hisp-Amer.* 29: 813, 1969.
- CUNHA VAZ, J.G., FARIA DE ABREU, J.R., CAMPOS, A. y FIGO, G.: «Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes». *Brit. J. Ophthal.* 59: 649, 1975.
- CUNHA VAZ, J.G., FONSECA, J.R. y FARIA DE ABREU, J.F.: «Vitreous fluorophotometry and retinal blood flow studies in proliferative retinopathy». *Graef's Arch. Ophthal.* 207: 71, 1978a.
- CUNHA VAZ, J.G., FONSECA, J.R., FARIA DE ABREU, J.A. y RUAS, M.: «A follow-up study by vitreous fluorophotometry of early retinal involvement in diabetes». *Amer. J. Ophthal.*, 86: 467, 1978b.
- CUNHA VAZ, J.G., FONSECA, J.R., FARIA DE ABREU, J.F. y RUAS, M.A.: «Detection of early retinal changes in diabetes by vitreous fluorophotometry». *Diabetes*, 28: 16, 1979.
- DECKERT, T.: «Late diabetic manifestations in pancreatogenic diabetes mellitus». *Acta Med. Scand.*, 168: 439, 1960.
- DUNCAN, L.P.J., MACFARLANE, A. Y ROBSON, J.S.: «Diabetic retinopathy and nephropathy in pancreatic diabetes». *Lancet*, 1: 822, 1958.
- EDER LABAIRU, F. y PASTOR JIMENO, J.C.: «El electroretinograma y el potencial evocado visual en los diabéticos». *Arch. Soc. Españ. Oftal.*, 39: 709, 1979.
- FUKUDA, M. y YAMAZAKI, A.: «Clinical studies in a case of progressive diabetic retinopathy». *Jap. J. Clin. Ophthal.*, 23: 1407, 1969.
- GJOTTERBERG, M.: «The electroretinograma in diabetic retinopathy». *Acta Ophthal.* 52: 54, 1974.

GLIEM, H.: «Zur diabetischen mikroangiopathie beim kindlichen diabetes mellitus». Acta XXII Conc. Ophthal Univ. (París, 1974) Masson. París, 1: 474, 1976.

GONZALEZ DE LA ROSA, M.: «La visión del color y sus diferencias culturales. Discriminación de los colores en los saharauis». Tesina de Licenciatura. Univ. La Laguna, 1974.

GONZALEZ DE LA ROSA, M. y DEL ROSARIO CEDRES, D.: Acta del IV Congr. Luso-Hisp.-Bras. de Oftal. (Lisboa 1980).

GRANGE, J.D.: «Posibilités et limites actuelles des traitements de la rétinopathie diabétique (hypophisectomie exceptée)». J. Fr. Ophthal, 1: 689, 1978.

GRÖNBERG, A. y SVANTENSON, G.: «Fall of retinopathia diabética Svenska». Läkartidn, 48: 2005, 1951.

VON HELMHOLTZ, H.: «Beschreibung eines Augenspiegels zur Untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge». Ed. Försther. Berlin, 1851.

HERRE, H.D.: «Die diabetischen mikroangiopathien in der schwangerschaft». Zbl. Gynäk, 87: 1418, 1865.

HIRSCHBERG: Centralbl. parkt. Augenheilk, 15: 18, 1891.

HO, P.C., FEMAN, S.S., STEIN, R.S. Y McKEEL, L.C.: «Proliferative diabetic retinopathy in patients with defects of platelet function». Amer. J. Ophthal., 88: 37, 1979.

HORRY, Z., FISCHER, V. y WAPPIER, E.: «Schwangerschaft bei diabetes mellitus». G.F.V. Stuttgart, p. 82, 1965.

HOUSTON, W.R. y WISE, G.: Arch. Ophthal, 58: 777, 1957.

IURA, V., SAVASTANO, S., COTTICELLI, L. y NASTRI, B.: «Associazione tra diabete mellito, diabete insipido ed atrofia ottica (sindrome di Wolfran). Descrizione di un caso». Ann. Ottal. (Ital.) 150: 159, 1979.

JOFFE, B.I., KRUF, L., BANK, S., MARKS, I.N. y KELLER, P.: «Serum lipid levels in diabetes secondary to chronic pancreatitis». Metabolism. 19: 87, 1970.

JOHNSTON, G.P.: «Pregnancy and diabetic retinopathy». Amer. J. Ophthal., 90: 519, 1980.

JORDANO PEREZ, J. y SANDOVAL GARCIA, E.: «Consideraciones sobre 300 casos de retinopatía diabética». Publ. Cat. Oftal. Univ. Granada, 1972.

KLEMEN, U.M. y FREYLER, H.: «Diabetischer retinopathie: 10 jahre nach lichtkoagulation». Klin. Mbl. Augenheilk. 174: 489, 1979.

KLEMEN, U.M., FREYLER, H., SCHEIMBAUER, I., y PRSKAVEC, F.: «Diabetischer präretinopathie». Klin. Mbl. Augenheilk, 176: 313, 1980a.

KOERNER, F., FRIES, K., NIESEL, P. y DUBIED, P.: «Zur interpretation der retinalen kreislaufzeiten bei der diabetischer retinopathie vor und nach photokoagulation». Klin. Mbl. Augenheilk, 172: 440, 1978.

KOH, K.: «Fluorescence angiographic study of diabetic retinopathies. On the hereditary diabetes». Jap. J. Clin. Ophthal., 24: 497, 1970.

KOHNER, E.M.: «Dynamic changes in the microcirculation of diabetic as related to diabetic microangiopathy». Diabetic Microangiopathy. August Krogh Memorial Symposium. J. Ditzel, J.E. Poulsen (Ed.) Lindgren y Soner AB Mölndal, 1975.

LESLIE, R.D.G., BARNETT, A.H. y PYKE, D.A.: «Chlorpropamide alcohol flushing and diabetic retinopathy». Lancet, 1: 997, 1979.

L'ESPERANCE, F.A.: «The pathologic hemodynamics of diabetic retinopathy: a theory». Amer. J. Ophthal. 71: 251, 1971.

L'ESPERANCE, F.A.: «Ocular photocoagulation, a stereoscopic atlas». Ed. Mosby Co. St. Louis del Missouri, 1975.

MAEKAWA, N., OHNEDA, A., KAI, Y., SAITO, Y. y KOSEKI, S.: «Secondary diabetic retinopathy in chronic pancreatitis». Amer. J. Ophthal. 85: 835, 1978.

MARQUARDT, R., LAUX, U. y ECKERT, G.: «Fluoreszenzangiographische untersuchungen zur retinalen zirkulationszeit». Klin. Mbl. Augenhk. 173: 724, 1978.

MARTIN HERNANDEZ, R. y TRUJILLO GONZLEZA, M.: «Factores de coagulación y retinopatía diabética». Arch. Soc. Canar. Oftal., 5, 1980.

MONTEIRO DE BARROS, O., FIGUEIREDO MARQUESI, J.P., GATTI, B.A. y PEREIRA, C.A.: «Analyse de la fréquence de retinopathie diabétique quant au sexe, age et temps de durée de la maladie. Etude de 563 cas». Actas del XXII Conc. Ophthal. Univ. (París 1974). Ed. Masson. París, 1: 530-538, 1976.

MOREAU, P.G. y PICHON, P.: Bull. Mem. Soc. Franc., 82: 35-7-362, 1969. Cit. por Murube del Castillo, 1970.

NEGRETE ROJAS, O.A., BERTRAND BASCHWITZ, J. y ORDUÑA OTERO, G.: «Angiofluoresceingrafía. Su valor diagnóstico en las afecciones del fondo del ojo». Trab. Invest. Fac. Med. p. 47, Madrid 1969.

NOGUERA PALAU, J.J. y PASTOR JIMENO, J.C.: «Alteraciones funcionares oculares en relación con la retinopatía diabética». Arch. Soc. Españ. Oftal., 39: 204, 1979.

NOVOTNY, N.R. y ALVIS, D.L.: «A method of photography fluorescence in circulating blood in the human retina». Circulation, 24: 82, 1961.

OKUN, E., JOHNSTON, G.P. y BONIUK, I.: «Management of diabetic retinopathy». Mosby. San Luis del Missouri, 44, 1971.

O'MALLEY, B.C., TIMPERLY, W.R., WARD, J.D., PORTER, N.R. y PRESTON, F.E.: «Platelet abnormalities in diabetic peripheral neuropathy». Lancet, 1: 1274, 1975.

PALOMAR PALOMAR, A.: «Manifestaciones oftalmológicas de la diabetes mellitus». Arch. Soc. Oftal. Hisp.-Amer., 16: 827, 1956.

PANDOLFI, M., ALMER, L.O. y HOLMBERT, L.: «Increased von Willebrand-antihemophilocogukuc factor A in diabetic retinopathy». Acta Ophthal. 52: 823, 1974.

PANDOLFI, M., HOLMBERT, L. y TURESSON, I.: «Coagulation and platelet adhesion-inducing factor in the endothelium of the retinal vessels». Am. J. Ophthalmol. 80: 47, 1975.

PASTOR JIMENO, J.C.: «Efectos de la foto-coagulación sobre la retinopatía diabética. Estudio electrorretinográfico y campimétrico». Tesis doctoral. Pamplona, 1975.

PASTOR JIMENO, J.C.: «El valor de la electrorretinopatía clásica en el estudio de la retinopatía diabética». Arch. Soc. Españ. Oftal. 36: 465-474, 1976.

PASTOR JIMENO, J.C., EDER LABAIBURU, F. y TERKAWI, V.: «El diabético de alto riesgo. Estudio epidemiológico de la microangiopatía retiniana en 500 diabéticos». Arch. Soc. Españ. Oftal., 40: 103, 1980a.

PASTOR JIMENO, J.C. y EDER LABAIBURU, F.: «Retinopatía diabética proliferante». Arch. Soc. Españ. Oftal., 40: 833, 1980b.

PAETKAU, M.E., BOYD, T.A.S., WINSHIP, B. y GRACE, M.: «Cigarette smoking and diabetic retinopathy». Diabetes, 26: 46, 1977.

PEREZ HICK, A.: «Planteamiento general del problema de la retinopatía diabética». Arch. Soc. Españ. Oftal. 40: 1145, 1980.

SANCHEZ SALORIO, M., GARCIA SANCHEZ, J. PITA SALORIO, D. y GALLEGO VILLAR, R.: «Retinopatías vasculares». Impr. Grafinsa. La Coruña, 17, 1971.

SEVEL, D., BANK, S. y JACKSON, P.: «Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis». Arch. Ophthal., 24: 497, 1971.

SIGELMAN, J.: «Diabetic macular edema in juvenile and adultonset diabetes». Amer. J. Ophthal., 90: 287, 1980.

SPRANGUE, R.G.: «Diabetes mellitus associated with relapsing pancreatitis». Mayo Clin. Proc. 22: 553, 1947.

TASSY, A., JAYLE, G.E. y GASTAUT, M.: «Electrorétinographie classique et potential oscillatoire dans la diabète et dans la cataracte du sujet diabetique». Arch. Ophthal. (Fr.), 31: 403, 1971.

THOMPSON, D.G., HOWARTH, F., TAYLOR, H., LEVY, I.S. y BIRCH, J.: «Defective colour vision in diabetes: a hazard to management». Brit. Med. J., 1: 859, 1979.

TOSELLI, C., SPINELLI, D., CANDIANI, G.B., ROVERSI, G.D., GARGIULO, M. y CANUSSIO, V.: «Rétinopathie diabétique et grosesse». Acta XXII Conc. Ophthal. Univ. (París, 1974), Masson. París, 1: 496, 1976.

TOUSSAINT, D.: «Etude anatomoclinique de la rétinopathie diabétique». Tesis de agregación, 1968.

TUTIN, M., ROUSSLIE, F., RATHERY, M., BOUT, H. y DEROT, M.: «Specific angiopathies in diabetes secondary to pancreatitis and haemochromatosis». In Caird y col.: «Diabetes and the eye». Blackwell Sci. Publ. 122 Oxford 1969.

UNGER, R.H. y ORCI, L.: «The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus». *Lancet*, 1: 14, 1975.

VELISSAROPOULOS, P. y col.: «La retinopathie diabétique à la lumière de la fluoangiographie et de l'électroretinographie. Son traitement par photocoagulation». *Am. Ocul. (Paris)*, 204: 387, 1971.

VERIN, P. y GENDRE, P.: «Pathogénie de la rétinopathie diabétique». *Acta XXII Conc. Oftal. Univ. (Paris, 1974)*, 1: 315, 1976.

VINK, A.I., JOFFE, B.L., JOUBERT, S.M. y JACKSON, W.P.U.: «Growth hormone response to insulin-induced hypoglycaemia in diabetes secondary to chronic calcific pancreatitis». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 31: 87, 1970.

WALINDER, P.E., WADMAN, B., ANDERSON, L. y SVEDBERGH, B.: «Pregnancy and diabetic retinopathy». *Acta Ophthal.*, 51: 66, 1973.

WALTMAN, S.R., OESTRICH, C., KRUPIN, T., HANISH, S., RATZAN, S., SANTIAGO, J. y KILO, C.: «Quantitative vitreous fluorophotometry. A sensitive technique for measuring early breakdown of the blood-retinal barrier in young diabetic patients». *Diabetes*, 27: 85, 1978 a.

WALTMAN, S.R., KRUPIN, T., KILO, CH. Y BECKER, B.: «Vitreous fluorophotometry in adult-onset diabetes mellitus». *Amer. J. Ophthal.*, 88: 342, 1978 b.

WALTMAN, S.R., KRUPIN, T., HANISH, S., OESTRICH, C. Y BECKER, B.: «Alteration of the blood-retinal barrier in experimental diabetes mellitus». *Arch. Ophthal. (EE.UU.)*, 96: 878, 1978 c.

WISE, G.N., DOLLERY, C.T. y HENKIND, P.: «The retinal circulation». *Harger y Row Publ. Nueva York*, 1971.

WOLFRAM, D.J.: «Diabetes mellitus and simple optic atrophy among sibling report of four cases». *Proc. Mayo Clin.* 13: 715, 1938.

YONEMURA, D. y col.: «ERG in diabetic retinopathy». *Arch. Ophthal.*, 68: 19, 1962.

RESUMEN

Según las fases evolutivas vamos encontrando:

RD I o preoftalmoscópica

- Dilatación capilar y venosa. Enlentecimiento del flujo.
- Hiperpermeabilidad capilar. Engrosamiento de la membrana basal.
- Microtombosis.
- Hiperpermeabilidad de la membrana de Bruch.
- Discromatopsia adquirida.
- Alteraciones electrofisiológicas.

RD II o punteada

Hay un cuadro oftalmoscópico caracterizado por la presencia en el fondo de ojo de pequeños puntos rojos (microaneurismas y microhemorragias) y poco después de puntos blancos algo mayores (micro y masoinfiltrados).

RD III y IV

Según el sustrato biológico del paciente, la RD II va a manifestarse con un cierto tipo de evolución. Hay al menos tres tipos evolutivos perfectamente definidos: *exudativo*, *trombósante* y *neovasogénico*; estos tres tipos se suelen presentar asociados, con mayor o menor predominio, de una de las formas, aunque a veces se puedan dar aislados.