

R. 17.664

T.D.  
C/201



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MORFOLOGICAS**  
**Y**  
**DEPARTAMENTO DE CIRUGIA.**

-----  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**SEVILLA**

**EVIDENCIAS DE LAS ALTERACIONES MORFOLOGICAS DE LA**  
**NEUROPATIA DIABETICA EN LA CONJUNTIVA OCULAR.**

**JOSE MARIA CAMPOS PEÑA**

Trabajo presentado para optar al grado de Doctor en  
Medicina y Cirugía. 1990-91.

D. ANTONIO PIÑERO BUSTAMANTE, Catedrático Numerario del Departamento de Cirugía de la Universidad de Sevilla y Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Virgen de Valme.

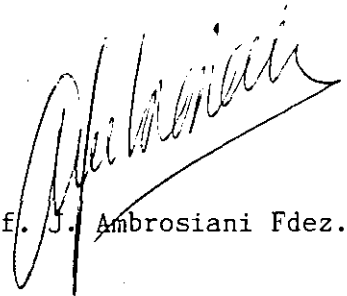
D. JESUS AMBROSIANI FERNANDEZ, Profesor Titular del Departamento de Ciencias Morfológicas de la Universidad de Sevilla.

**CERTIFICAN:** Que D. José María Campos Peña ha realizado bajo su dirección en los Departamento de Cirugía y de Ciencias Morfológicas, el trabajo de Investigación "EVIDENCIAS DE LAS ALTERACIONES MORFOLOGICAS DE LA NEUROPATIA DIABETICA EN LA CONJUNTIVA OCULAR", que presenta para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla.

Y para que conste a efectos oportunos firmamos el presente Certificado en Sevilla a diez de Mayo de mil novecientos noventa y uno.



Fdo: Prof. A. Piñero Bustamante



Fdo.: Prof. J. Ambrosiani Fdez.

36

90



**A mis padres.**

*Agradezco al Prof. Antonio Piñero Bustamante la confianza que ha depositado en mi , su optimismo, especial ayuda y apoyo que me ha brindado, asi como la posibilidad de haberme iniciado en el campo de la Oftalmología.*

*Asimismo, agradezco al Prof. Jesús Ambrosiani Fernández el interés y la inquietud que me ha inculcado por el estudio experimental, enseñandome su particular forma de hacer, asi como su incondicional y gran ayuda sin la cual no hubiese sido posible la consecución de este trabajo.*

*Igualmente quiero agradecer su muy importante colaboración al Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Virgen Macarena.*

**INDICE.**

<b>RESUMEN</b>	7
<b>INTRODUCCION</b>	12
Sintesis histórica	14
Estudio anatómico de la conjuntiva normal	17
a) Descripción general y funciones	17
b) Desarrollo embriológico, anatomía e histología.	19
b-1. Desarrollo embriológico.	19
b-2. Topografía y estructura macroscópica.	21
b-3. Estructura microscópica.	23
Diabetes como enfermedad ocular.	34
Patogenia de la diabetes.	45
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	53
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	56
<b>RESULTADOS</b>	64
<b>FIGURAS</b>	72
<b>DISCUSION</b>	107
<b>CONCLUSIONES</b>	117
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	120
<b>FE DE ERRATAS</b>	137

**RESUMEN.**

El estudio objeto de ésta tesis consiste en analizar, desde un punto de vista morfológico, las alteraciones que la diabetes mellitus produce a nivel de la conjuntiva bulbar, con el fin de realizar un diagnóstico precoz de las complicaciones oculares, particularmente de aquellas que tienen lugar a nivel vascular o neurológico.

La razón por la que hemos escogido la conjuntiva como medio de estudio de éstas repercusiones oculares de la diabetes, no es otra que la derivada de su especial localización superficial, y por tanto accesibilidad, así como la de constituir una estructura histológica de interés desde el punto de vista de la afectación microcirculatoria y neurológica, al ser ambos sistemas de carácter terminal sin recursos colaterales.

Para analizar éstas alteraciones morfológicas, hemos realizado un estudio, a doble ciego, en 100 muestras biopsicas de conjuntiva bulbar, las cuales fueron tomadas, durante el acto quirúrgico, sin consecuencias lesivas para enfermos que acudian a quirófano por muy diversa patología ocular.

Posteriormente, sobre éstas biopsias conjuntivales, hemos realizado un conjunto de técnicas histológicas, algunas de ellas rutinarias, como la tinción con hematoxilina-eosina y cresil-tionina, y otra más específica como la de impregnación argéntica (método de Bielchowsky), para resaltar la microcirculación conjuntival y las fibras neurales.



De ésta forma, podemos establecer un cuadro objetivo sobre el que valorar el grado de afectación tanto vascular como neurológico. Además de, pretender con ello, establecer unos patrones indicativos de la afectación conjuntival.

Una vez comprobadas las alteraciones morfológicas, las hemos relacionado con datos obtenidos de las historias clínicas de cada uno de los enfermos, como son: la duración o antigüedad del proceso diabético, tipo de diabétes y edad del enfermo.

Con respecto a las lesiones que tienen lugar en los vasos hemos observado que, en relación con la duración de la diabétes, más que con el tipo de diabétes o con la edad, aparece una progresiva dilatación de las venulas, o aumento de su diámetro, haciendose más marcada en relación al diámetro de las arteriolas, que aparecen más estrechadas. Al mismo tiempo, y progresivamente con la evolución de la diabétes, éstos vasos se hacen más sinuosos y se observa, de forma segmentaria, la formación de nuevos vasos (neovascularización).

En cuanto al componente neural, podemos establecer varias etapas evolutivas de las alteraciones morfológicas, en relación con la duración del proceso diabético.

En aquellos casos en los que el proceso diabético es, aún, de corta duración, en las biopsias conjuntivales podemos apreciar como, si bien ya se aprecian cambios morfológicos significativos a nivel vascular, todavía no se visualiza afectación en la normal morfología neurológica.

En una etapa más avanzada, el proceso degenerativo de los nervios se va haciendo más evidente. Aparecen más engrosados, en un principio de forma focal, casi puntiforme, para posteriormente hacerse más generalizado a lo largo de toda la fibra nerviosa.

En una etapa tardía, la fibra nerviosa presenta fragmentaciones y soluciones de continuidad, particularmente en aquellos trayectos que se corresponden con una mayor afectación vascular.

En los casos de enfermos diabéticos con una larga duración de la enfermedad, la degeneración neurológica es manifiestamente objetivable apareciendo, no sólo mayor degeneración de las fibras nerviosas, sino también la pérdida de muchas de ellas, quedando el haz de fibras, no sólo constituida por una única fibra, sino que, a veces, ésta única fibra aparece también degenerada y fragmentada.

Todo éste proceso morfológico hemos podido realizarlo con una mayor duración de la enfermedad. Si bien, la mayor o menor precocidad con la que aparecen éstas alteraciones, pueden tener una relación más

directa con la edad del enfermo y mejor control de la enfermedad o, al menos, con las cifras de hiperglucemia.

## **INTRODUCCION.**

La conjuntiva ocular, por su localización superficial y fácil accesibilidad, constituye una estructura tisular de gran interés para el estudio, diagnóstico y seguimiento de enfermedades de afectación ocular y sistémica.

En el presente estudio, la afectación microangiopática de la conjuntiva durante la evolución de la diabetes mellitus, hace de ésta estructura un elemento clave para el seguimiento de la enfermedad. El estudio biomicroscópico directo de la morfología vascular permite el análisis directo del "status diabético". Además, las alteraciones morfológicas microvasculares suelen acontecer, en la mayor parte de los casos, antes de que se presenten alteraciones retinianas.

La aparición de fenómenos de neuropatía, a veces, precede al diagnóstico de diabétes y, suele estar más en relación con la edad del enfermo y con la antigüedad de la diabétes que con la intensidad de la misma (Palacios-Mateos, 1972). Aún cuando ésta conclusión establece una relación directa en la anamnesis del "status diabético", la experiencia clínica demuestra que las lesiones o complicaciones diabéticas están más en relación con modificaciones metabólicas, que pueden ser independientes de variables como la edad o la antigüedad del proceso.

Actualmente la retinopatía diabética (RD), es la complicación ocular más frecuentes en pacientes diabéticos, en una proporción superior al

50%. Representando, por ello, un grave problema de salud pública de gran trascendencia social, además de por su evolución inexorable y rebelde al tratamiento. Entre las principales causas que pueden originar ésta situación podemos considerar las siguientes:

1. Una más frecuente aparición de cuadros de RD debido al aumento progresivo de enfermos diabéticos y de la vida media de éstos.

2. La gran reducción de la capacidad visual, con riesgo potencial de llegar a la ceguera absoluta.

3. La importante trascendencia para el pronóstico del cuadro general de la diabétes mellitus, ya que la mortalidad del diabético ciego es 20 veces superior a la del diabético no ciego de la misma edad.

Presentando todo ésto una prevalencia y gravedad directamente ralacionada con la duración de la diabétes. A todo lo cual hay que sumar los problemas propios de la diabétes mellitus (AGUILAR, 1.984).

## **SINTESIS HISTORICA.**

Si bien la palabra "diabétes" fué introducida por Aretaus en el siglo II a. d. C., y la primera descripción histórica de sus síntomas clínicos se remontan al papíro de Ebers, los primeros datos cronológicos de una de sus complicaciones como es la microangiopatía diabética, no aparecen hasta 1.855. Cuatro años más tarde a la invención del oftalmoscópio por HELMHOLTZ. En ese año, Jäger, publicó los primeros hallazgos

obtenidos en relación a los cambios retinianos que tienen lugar en la diabetes (Tabla I).

En ese mismo siglo, se descubrieron otras muchas alteraciones anatomopatológicas en relación con la diabetes tanto de tipo óptico, como neurológico o renal (MARCHAL de CALVI, 1.863; LEBER, T.H., 1.875; NETTLESSHIP, E., 1.886; AUCHE, B., 1.890; NAUNYN, B. et al., 1.922).

Ya en el siglo XX, y concretamente en 1.921, los investigadores canadienses BANTING y BEST (Toronto), aislaron la hormona activa de los islotes de Langerhans, la insulina, siendo utilizada en la clínica humana a primeros de 1.922 . El descubrimiento de la insulina y su utilización terapéutica revolucionó por completo la diabetología, ya que modificó totalmente el pronóstico de la enfermedad y, en cierto modo, su curso clínico. Sin embargo, dió lugar a la aparición progresiva de complicaciones crónicas como son las macroangiopatías, las microangiopatías y las neuropatías, que pueden afectar a cualquier órgano de la economía (KIMMELSTIEL y WILSON, 1.936).

La evolución histórica de la retinopatía diabética, muy especialmente tras el descubrimiento por BALLANTAYNE y LOWENSTEIN (1.948) de microaneurismas capilares, adquiere un gran interés al comprobar tras estudios histoquímicos con PAS, las alteraciones a nivel de la membrana basal de los capilares en los enfermos diabéticos. Sin

embargo, fué la observación clínica de LUNDBAEK (1.953) la que dió lugar al concepto de angiopatía específica de la diabétes . Un año más tarde, en 1.954, ROOT et al., utilizan el término de triopatía diabética, para describir la consecutiva patología neurológica, renal y retiniana .

Mientras tanto, DITZEL y ROUTH (1.955) hacen una matización del término "angiopatía diabética", e introducen el de "micro-angiopatía diabética", en base a la importante alteración microcirculatoria . De cualquier modo, éste último término, cae en desuso, al menos en algunos círculos, y se utiliza su equivalente inglés "Diabetic small blood vessel disease".

La utilización del microscópio electrónico a partir de 1.950 (BEGSTRAND, BUCHT, 1.957; FARQUARD et al., 1.959) supuso un importante avance en el estudio de las alteraciones morfológicas que tienen lugar en la evolución de la diabétes. En un principio fué ZACKS et al., (1.962), quienes lo utilizaron en sus estudios sobre músculo esquelético. Posteriormente, su utilización se ha visto ampliada en investigaciones hechas por SIPERSTEIN et al., 1.966; WILLIAMSON et al., 1.970; KILO et al., 1.972.

En 1.966, LAZAROW y SPEIDEL, iniciaron los estudios bioquímicos sobre la membrana basal, los cuales fueron posteriormente ampliados por BEISSWENGER y SPIRO , en 1.970 .



En base a todos éstos estudios morfológicos y bioquímicos, se ha llegado a la conclusión de que la membrana basal capilar, en la diabétes, se encuentra engrosada y presenta diversas alteraciones en su composición bioquímica. Estas mismas conclusiones dieron lugar a controversias, y así, se llegó a plantear la cuestión de si engrosamiento de la membrana basal estaba presente en el estado prediabético, y si dicho engrosamiento progresa con la duración de la diabétes. En cuanto a la presencia de alteraciones bioquímicas, los hallazgos encontrados han sido muy discutidos y a su vez atribuidos a artefactos durante el aislamiento (KEFALIDES, 1.973; WESTBERG et al., 1.973). (VER TABLA).

## **ESTUDIO ANATOMICO DE LA CONJUNTIVA NORMAL.**

### **A) DESCRIPCION GENERAL Y FUNCIONES:**

La conjuntiva (de conjugere, reunir), une el globo ocular a los párpados. Es una membrana mucosa dependiente del tegumento externo que forma, junto con sus elementos asociados (carúncula y placa semilunar), un saco protector que une de manera uniforme la superficie pericorneal de la porción anterior del ojo y la superficie posterior de los párpados. El moco segregado por las glándulas conjuntivales, sirve de lecho para la secreción de las glándulas lagrimales y marginales del párpado y facilita su transporte hacia el surco nasolagrimal. La

**TABLA I**

**(McMILLAN, 1975). Chronology of diabetic microangiopathy**

<i>Year</i>	<i>Event</i>
1.855	JÄGER publishes the first illustration of diabetic retinopathy.
1.863	MARCHAL DE CALVI attributes neurologic changes to diabetes.
1.875	LEBER describes vitreous hemorrhage in diabetes.
1.886	NETTLESHIP distinguishes "glycosuric retinitis" from "albuminuric retinitis".
1.889	VON MERING AND MINKOWSKI demonstrate that diabetes follows pancreatectomy.
1.890	AUCHE demonstrates peripheral nerve damage in diabetes.
1.898	NAUNYN catalogues most of the complications of diabetes.
1.922	BANTING and BEST first administer insulin.
1.929	WOLTMAN and WILDER detail peripheral nerve pathology in diabetes.
1.935	WAITE and BEETHAM show that retinopathy is related to duration of diabetes.
1.936	KIMMESTIEL and WILSON describe nodular glomerulosclerosis in diabetes.
1.943	BALLANTYNE and LOEWENSTEIN demonstrate that "deep retinal hemorrhages" are really capillary microaneurysms.
1.948	McMANUS uses the periodic acid Schiff (PAS) technic to identify glomerular basement membrane.
1.949	FRIEDENWALD describes the histochemical PAS changes in diabetic retinopathy.
1.953	LUNDBAEK studying long-term diabetes, conceptualizes specific diabetic angiopathy.
1.954	ROOT et al. use the term triopathy of diabetes to describe sequential neuropathy, retinopathy, and nephropathy.
1.955	DITZEL and ROTH first use the term "micro-angiopathy".
1.957-	BERGSTRAND and BUCHT and FARQUAR et al. use electron 1.959 microscopy to study diabetic glomerulosclerosis.
1.959	FAGERBERG relates diabetic neuropathy to histochemical (PAS) angiopathy.
1.962	ZACKS et al. describe skeletal muscle basement membrane thickening in diabetes.
1.964	LAZAROV and SPEIDEL find increased hydroxyproline content of diabetic glomerular basement membrane protein.
1.966	SIPERSTEIN et al. report muscle capillary basement membrane thickening in "prediabetics".
1.970	BEISSWENGER and SPIRO describe increased carbohydrate content of glomerular basement membrane.
1.970-	WILLIAMSON et al. demonstrate that muscle basement
1.972	membrane thickens progressively with both age and duration of diabetes.



superficie epitelial de la conjuntiva y su secreción, forman una barrera protectora frente a infecciones exógenas y partículas extrañas. El parpadeo favorece el humedecimiento y lubricación de la córnea mediante la película lagrimal, a la vez que una superficie palpebral uniforme permite el movimiento del párpado sobre la córnea, sin dañar la superficie corneal. Los pliegues conjuntivales a nivel de los fórnix, incrementan la superficie secretora y facilitan los movimientos del ojo en relación con el párpado. Los vasos sanguíneos conjuntivales se fusionan con los de los párpados y los del limbo para ayudar en la nutrición de éstas estructuras. En cuanto a los linfáticos, muy abundantes a éste nivel, se organizan en una red formando mallas alrededor de la cornea, y drenan, por la parte más externa, hacia el ganglio preauricular, y por la parte interna, hacia los ganglios submaxilares únicos linfáticos del ojo (SPENCER Y ZIMMERMAN, 1985; SARAUX, 1985).

## **B) DESARROLLO EMBRIOLÓGICO, ANATOMÍA E HISTOLOGÍA**

### **b-1) Desarrollo embriológico:**

Los componentes epiteliales y subepiteliales de la cornea, conjuntiva y parte de los párpados, tienen un origen embriológico común en los tejidos ectodérmicos y subectodérmicos (paraxial y mesodermal), sobre los que descansa el desarrollo de la vesícula óptica (SPENCER and ZIMMERMAN, 1.985; SARAUX, 1.985).

En la etapa del desarrollo embrionario correspondiente a la 6 semana (10-15mm.) podemos encontrar, en la superficie ectodérmica donde se sitúa la futura córnea, un abultamiento hacia fuera formando la yema que subsiguientemente dará lugar a los pliegues palpebrales. El desarrollo de dichos pliegues palpebrales tiene lugar aproximadamente en la 8 semana (32- 37mm.), permaneciendo unidos hasta el final del 5 mes a partir del cual tiene lugar la separación.

La conjuntiva se desarrolla a lo largo de la superficie posterior de los tejidos ectodérmicos y subectodérmicos, por dentro de los pliegues palpebrales, y de forma similar alrededor de los márgenes de la córnea. La diferenciación del epitelio conjuntival, tanto de la piel de los párpados como de la córnea, puede ser visualizada en la 10 semana (40-45mm.), aproximadamente, cuando las células globo son visibles en lo que serán los futuros párpados, fórnix y zonas bulbares. Pero será de forma definitiva en la 12 semana embrionaria (60-70mm.), cuando podamos verla con más precisión.

Hacia el final del 2 mes (25-30mm.) se desarrollan 5 u 8 invaginaciones del epitelio del fórnix temporal superior que son la base de la formación de la glándula lagrimal palpebral y parte de la orbitaria. Igualmente, y sobre la 12 semana (50- 55mm.), se forman similares invaginaciones epiteliales a nivel del fórnix superior e inferior, así como

en la conjuntiva palpebral, que darán lugar a las glándulas accesorias de Krause y Wolfring. A partir del pliegue palpebral inferior de la porción nasal se forma la carúncula, la cual queda separada del párpado para dar sitio al crecimiento de los canalículos inferiores, constituyendo una zona de transición en la que se combinan membrana mucosa y elementos anexos.

El pliegue semilunar, formado a partir de la conjuntiva bulbar, es un pliegue blando y móvil situado cerca del canto interno, entre la carúncula y el globo ocular, que se corresponde con el tercer párpado (membrana nictante o nictameral) de ciertos mamíferos, el cual puede ser de una gran movilidad activa (SPENCER and ZIMMERMAN, 1.985).

#### **b-2) Topografía y estructura macroscópica:**

Aunque la conjuntiva es una membrana continua, es conveniente para la práctica y la clínica dividirla en: palpebral, del fórnix y bulbar.

La conjuntiva palpebral se extiende desde la unión cutáneo-mucosa de ambos párpados hasta los márgenes de la placa tarsal de los párpados superior e inferior. Su superficie es lisa, si bien, presenta varias criptas, originariamente descritas por Henle, las cuales varían entre 0,1 y 0,5 mm. de diámetro (KESSING, 1.966). En un estudio realizado con

microscopio electrónico, por GREINERG et al., en 1977 , se observaron pequeñas muescas redondeadas (1-3 nm.), consideradas como depresiones dejadas por células globo vacías, y otras muescas de mayor tamaño (10-60 nm.) de forma redondeada o elíptica, que se abren dentro de las criptas de Henle que se encuentran localizadas a lo largo del tercio superior de la conjuntiva tarsal superior y del tercio inferior de la conjuntiva tarsal inferior. Este mismo epitelio de las criptas, podemos encontrarlo en la conjuntiva del fórnix y bulbar. Algunas de éstas criptas están presentes desde el nacimiento, aunque no alcanzan su máximo desarrollo hasta la pubertad, comenzando su involución a partir de los 50 años encontrándose aproximadamente en una de cada tres muestras (KESSING, 1.966).

En el fórnix la conjuntiva tiene una unión más laxa que en el septo orbitario. La conjuntiva del fórnix se extiende, temporalmente, hacia el canto lateral y, nasalmente, hacia el pliegue semilunar. El conducto de la glándula lagrimal se abre hacia la porción temporal del fornix superior, mientras que los de las glándulas lacrimales accesorias de Krause (40 en fornix superior y 6 en el inferior), y de Wolfring (tres adyacentes al borde tarsal superior y una por debajo del borde tarsal inferior), abren hacia los fórnix superior e inferior. Todas ellas localizadas en el estroma.

La conjuntiva bulbar se adhiere de forma laxa a la esclera, y se extiende desde el limbo hasta el área del fórnix. La carúncula se extiende hasta el canto interno en el saco lagrimal; está compuesta por una cabeza redondeada u ovoide y una cola que se continúa con la piel en el canto. Su superficie es ligeramente irregular, y su estroma contiene varios pelos, conductos de glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas, lobulillos de glándula lagrimal y una porción de músculo de Horner.

### **b-3) Estructura microscópica:**

Como todas las membranas mucosas, la conjuntiva, presenta un epitelio y un estroma.

El epitelio es de tipo columnar estratificado, excepto en el limbo y en los márgenes palpebrales, donde existe un epitelio escamoso estratificado. Dicho epitelio está constituido por unas 5-10 capas de células. En la unión cutáneo-mucosa del margen palpebral, tiene lugar una transición relativamente brusca de epitelio escamoso estratificado y queratinizado, característico de la piel, hacia el de epitelio mucoso no queratinizado de la conjuntiva palpebral. A nivel del limbo, se ve una transición gradual de epitelio escamoso estratificado, característico de la córnea, hacia un epitelio conjuntival organizado en una forma columnar estratificada. Los melanocitos se encuentran en la capa basal, pudiendo aparecer los gránulos de melanina tanto en las células basales

adyacentes como en las células mediales. Este hallazgo es frecuente en individuos de raza negra, apareciendo menor cantidad de pigmento en los individuos de ojos azules.

Las células basales conjuntivales tienen una delgada membrana basal similar a la de las células basales del epitelio corneal. Las células superficiales y mediales son poligonales y tienden a aplanarse cuando se aproximan a la superficie, donde hay micropliegues y microvillis semejante a los de las células superficiales de la córnea (HOGAN-ALVARADO-WEDDELL, 1.971; DARK et al., 1.974; GREINER et all., 1.977; DILLY y MACKIE, 1.981).

Ultraestructuralmente, las membranas celulares muestran interdigitaciones, con unas conexiones intercelulares similares a las observadas en el epitelio corneal. Normalmente las células globo están presentes en las capas superficiales y mediales del epitelio pero, ocasionalmente, pueden verse en la capa basal; encontrándose más numerosas, nasalmente, en el área del pliegue semilunar; quedando, por lo general, ausentes en el limbo, y en menor cantidad en la conjuntiva bulbar temporal (KESSING, 1.966). Estudios ultraestructurales de las células globo sugieren un mecanismo secretorio apocrino (WANKO et al., 1.964), siendo consideradas como glándulas mucosas unicelulares localizadas en el espesor del epitelio y que, junto con las criptas de Henle y las glándulas de Manz (éstas últimas localizadas en un anillo

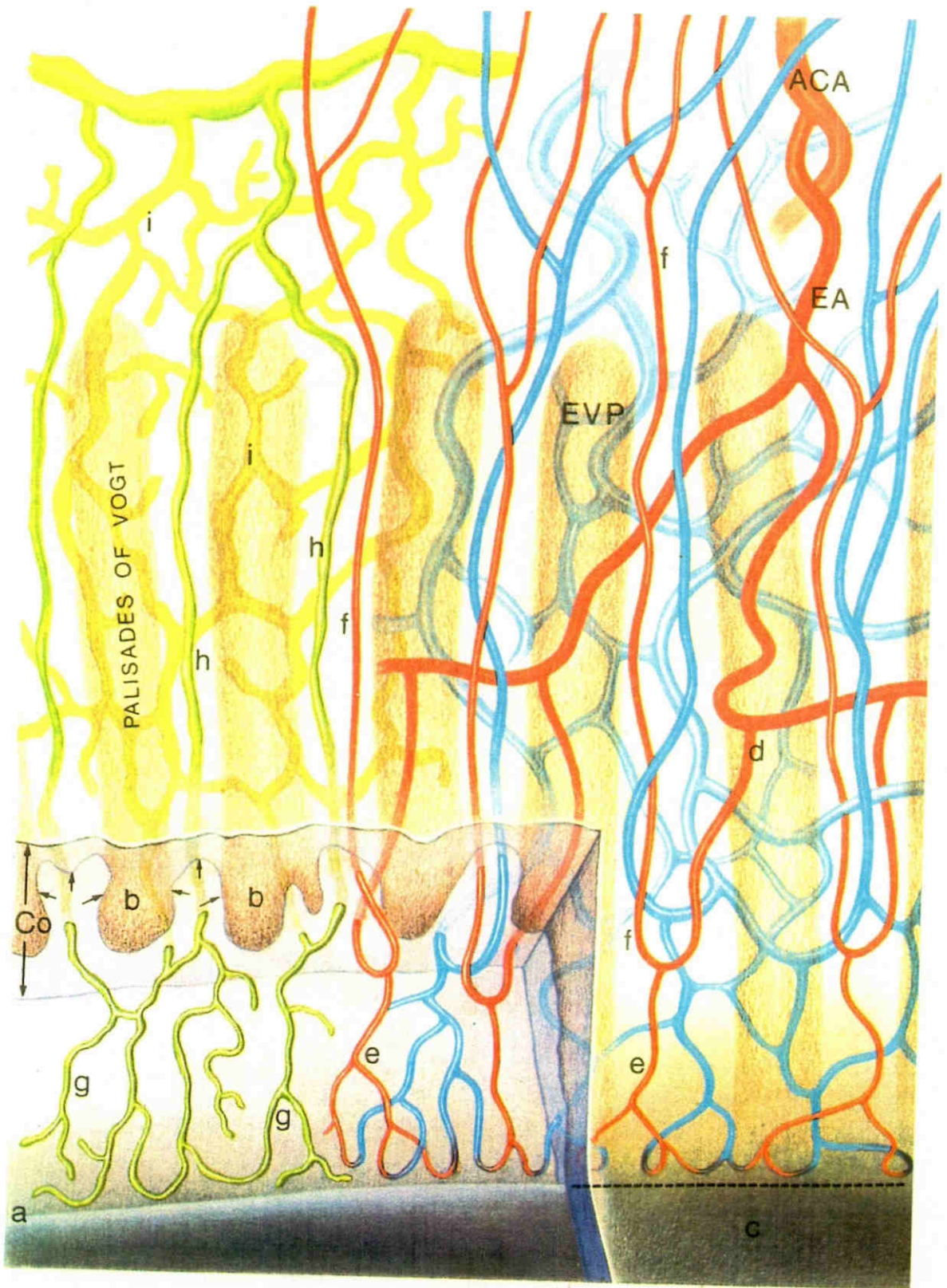


circunferencial del epitelio conjuntival límbico), son las principales responsables de la lubricación de los párpados y forman además la capa interna de mucina de la película lacrimal (FREEMAN, 1.962, 1.964). También, en el espesor del epitelio, podemos encontrar células inflamatorias, sobre todo en las capas basal y suprabasal. En ésta misma estructura, SUGIURA y MATSUDA (1.968), describieron las células de Langerhans, consideradas como componentes dendríticos del sistema mononuclear fagocítico, que se encuentran en la superficie del epitelio. Parece tener una gran importancia en la detección de antígenos y posterior presentación al sistema linfoide, para una respuesta inmune apropiada (CHANDLER, CUMMINGS, GILLETTE, 1.985; KELLEY et al., 1.985). Siendo considerado, por tanto, como un componente del sistema inmune específico el cual tiene, entre otros componentes importantes, el tejido linfoide de la conjuntiva y la Ig A de la superficie ocular. Este tejido linfoide está compuesto por agregados de linfocitos en el epitelio, de función común a los de otros tejidos linfoides del organismo como es el caso de las placas de Peyer. La función de éstos tejidos linfoides es la de detectar la presencia del antígeno, e iniciar la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos de éstas glándulas y que éstos aparezcan en la lágrima. En cuanto a la Ig A secretoria, parece que su función es la de evitar la adherencia de la bacteria a la superficie mucosa, produciendo la aglutinación bacteriana, su neutralización y lisis. Otros mecanismos de defensa serían los de carácter inespecífico, que incluirían: la lágrima, la flora protectora normal y la respuesta

inflamatoria aguda. La conjuntiva raramente tiene una flora normal propia, pero la existente en los márgenes palpebrales es continuamente arrastrada hacia dentro por el parpadeo, lo cual inhibe la colonización del epitelio conjuntival por patógenos. La respuesta inflamatoria aguda se lleva a cabo por los neutrófilos que aparecen en pocos minutos (FRANCOIS y NEETENSN, 1.973; JONES, et al., 1.972).

El estroma o sustancia propia, está compuesto por tejido conectivo de grosor y densidad variable; ricamente vascularizado y separado del epitelio por la membrana basal. En su capa superficial adenoide contiene tejido linfático, el cual no adquiere su total desarrollo hasta los 2-3 meses del periodo postnatal. Por lo cual, la inflamación conjuntival en el neonato no puede producir reacción folicular. La capa fibrosa más engrosada, de tejido conectivo fibrovascular, pertenece más al tejido subconjuntival que a la conjuntiva. Se continua con las placas tarsales.

En la región palpebral es delgado y compacto, permitiendo formar una red de conexión entre el epitelio y el tarso. En el fórnix y en la región bulbar es grueso y laxo, pero a nivel del limbo se adelgaza nuevamente y se vuelve más compacto adhiriéndose más íntimamente con la cápsula de Tenon y la episclera. En los márgenes de la córnea, epitelio y estroma, forman unos entrantes y salientes de uno sobre otro, entre sus capas profunda y superficial respectivamente, formando lo que se llama empalizada de Vogt (Lamina I). Son más numerosos en el



LAMINA 4 (Referencia en el texto)  
 Tomada de Hogan-Alvarado-Weddell.

limbo superior e inferior y contienen canaliculos linfáticos, localizados centralmente, así como nervios y ramas terminales de la arteria ciliar anterior que se localizan en la periferia. Estas ramas terminales arteriosas drenan finalmente en el plexo venoso episcleral. Los nervios son amielinicos y se ramifican considerablemente en el estroma conjuntival y en la capa basal epitelial. GOLBERG y BRON (1.982) observaron que la tinción con fluoresceína de éstos capilares tiene lugar tardíamente y de una forma más suave que en los vasos de la conjuntiva bulbar más periféricos, sugiriendo que la unión de las células endoteliales de los capilares en empalizada, son relativamente más competentes. La conjuntiva palpebral y parte de los párpados tienen una irrigación sanguínea común, derivadas de ramas terminales de la arteria oftálmica (dorso-nasal, supraorbitaria y lagrimal), suplementada con ramas de la arteria facial (facial superficial, temporal e infraorbitaria). La conjuntiva bulbar está irrigada por ramas de la arteria ciliar anterior, la cual también abastece a la episclera anterior y da lugar al plexo superficial del limbo. A nivel del limbo los vasos sanguíneos son de tipo arteriolar, los cuales terminan formando una compleja red capilar subconjuntival. Más tarde da vasos terminales ascendentes de la arcada anterior periférica y capilares de la empalizada de Vogt, dando lugar en éste nivel a dos tipos de vasos: terminales, que forman las arcadas corneales periféricas (irrigando la córnea a éste nivel) y luego se hacen venosos; y recurrentes, que forman algunas arcadas corneales periféricas y corren posteriormente para irrigar 3-6 mm. de conjuntiva perilímbica

(Lámina 2. Basada en las descripciones de Zweifach, 1937, 1959 y 1961; y Reynolds y Zweifach, 1959). Finalmente, las ramas de la arteria ciliar anterior de la conjuntiva bulbar forman un sistema anastomótico con vasos recurrentes de la región palpebral, a nivel de los fórnix. Los capilares conjuntivales principales son de tipo continuo no fenestrado, al igual que los del iris y músculo esquelético. El endotelio tiene un grosor relativamente uniforme y una membrana basal muy definida, pero algunos capilares presentan zonas donde el endotelio es delgado y fenestrado. Los pericitos son escasos y están rodeados por una membrana basal que se continua con las de las células endoteliales adyacentes. Las venas de la conjuntiva palpebral se unen a las venas pos-tarsales de los párpados y comunican con las venas orbitarias, así como con las ramas faciales profundas de la vena facial anterior y plexo pterigoideo. Las venas pre-tarsales de los párpados también se comunican con éste sistema; uniéndose medialmente con la vena angular y lateralmente con las venas superficiales y lagrimales. Las venas de la conjuntiva bulbar drenan en plexo venoso episcleral, en el cual drenan también los plexos intraesclerales. En la región del limbo el estroma presenta dos sistemas venosos: el plexo escleral profundo, que drena en el canal de Schlemm, y el plexo intraescleral, que forma una red de interconexión en el limbo escleral y recibe la sangre de los plexos esclerales superficiales y profundo, dando lugar al plexo ciliar. Muchos canales venosos pasan junto al plexo venoso y, rodeando al cuerpo ciliar, entran en el plexo escleral profundo. Posteriormente, éstos dos plexos,



LAMINA 2 (Referencia en el texto)  
Tomada del Gray, 1.985.

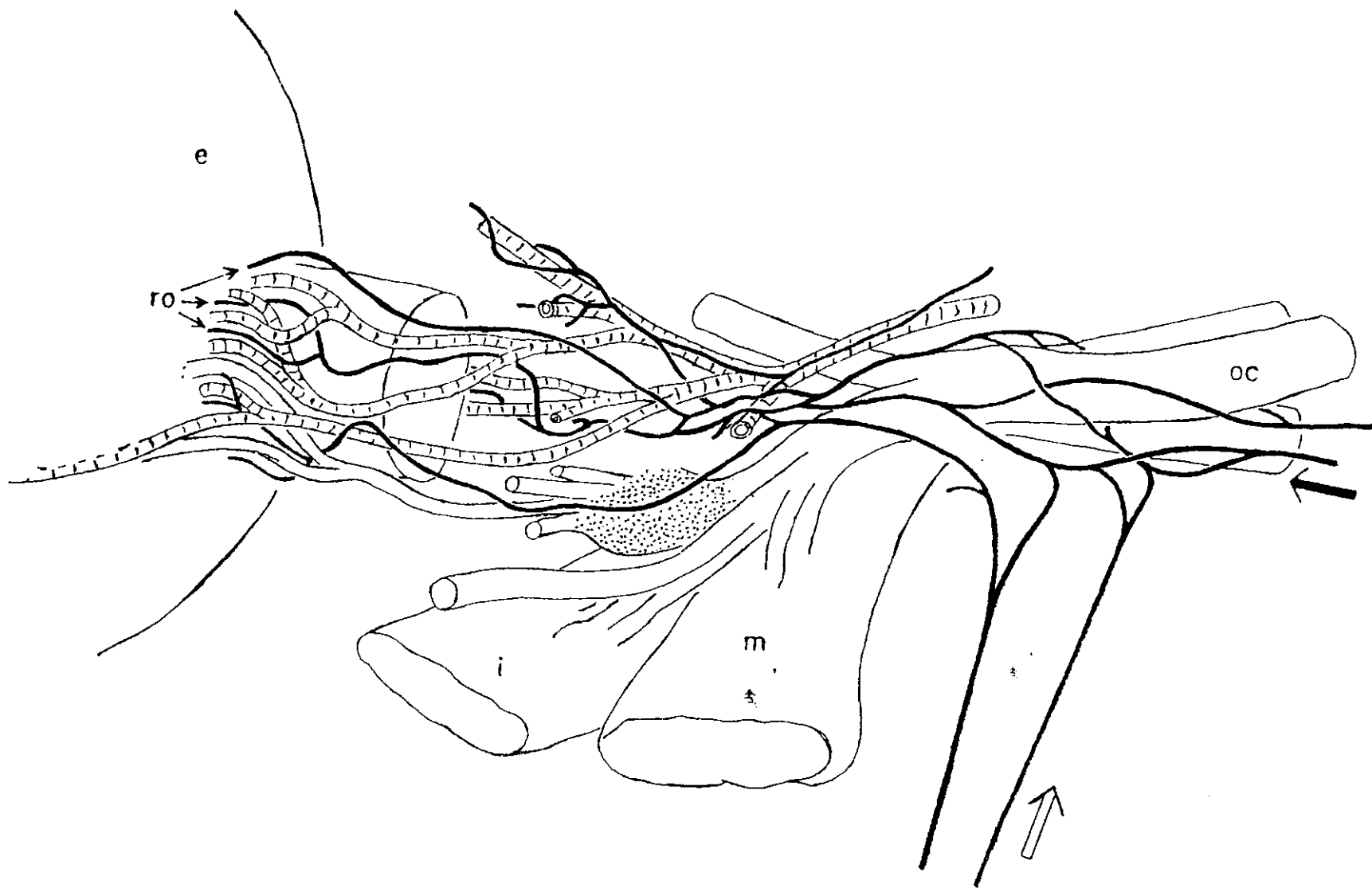
drenan en las venas episclerales. Algunas ramas venosas procedentes del canal de Schlemm, se unen inmediatamente con el plexo escleral profundo, mientras otros, pasan a través de la esclera hacia la superficie escleral sin anastomosarse, como es el caso de las venas acuosas de Ascher. Estructuralmente las venas esclerales son, excepto las de mayor calibre, semejantes a los capilares.

Los linfáticos conjuntivales podemos diferenciarlos en tres grupos (BUSACCA, 1.952): 1) Sistema periféricosubepitelial; 2) Linfáticos radiales, que atraviesan en profundidad las empalizadas de Vogt hacia los vasos sanguíneos; y 3) Ramas de los linfáticos radiales, que se hacen profundas en la región subconjuntival, formando una red irregular que puede drenar temporal o nasalmente. Las tres redes se comunican y forman un tronco nasal y otro temporal, drenando dentro de los nódulos linfoides preauricular y submaxilar. Podemos decir, por tanto, que los canaliculos linfáticos están presentes en toda la porción de estroma conjuntival. Los linfáticos de la conjuntiva palpebral se unen a los linfáticos de los párpados y drenan medialmente en los nódulos linfoides submandibulares y, lateralmente, en el sistema nodular linfoide preauricular (intraparotideo). Los linfáticos de la conjuntiva bulbar, drenan de forma similar y comunican con aquellos de la conjuntiva palpebral. Estructuralmente, los linfáticos, difieren en muchos aspectos de los capilares arteriales. El calibre de los canales linfáticos es, a

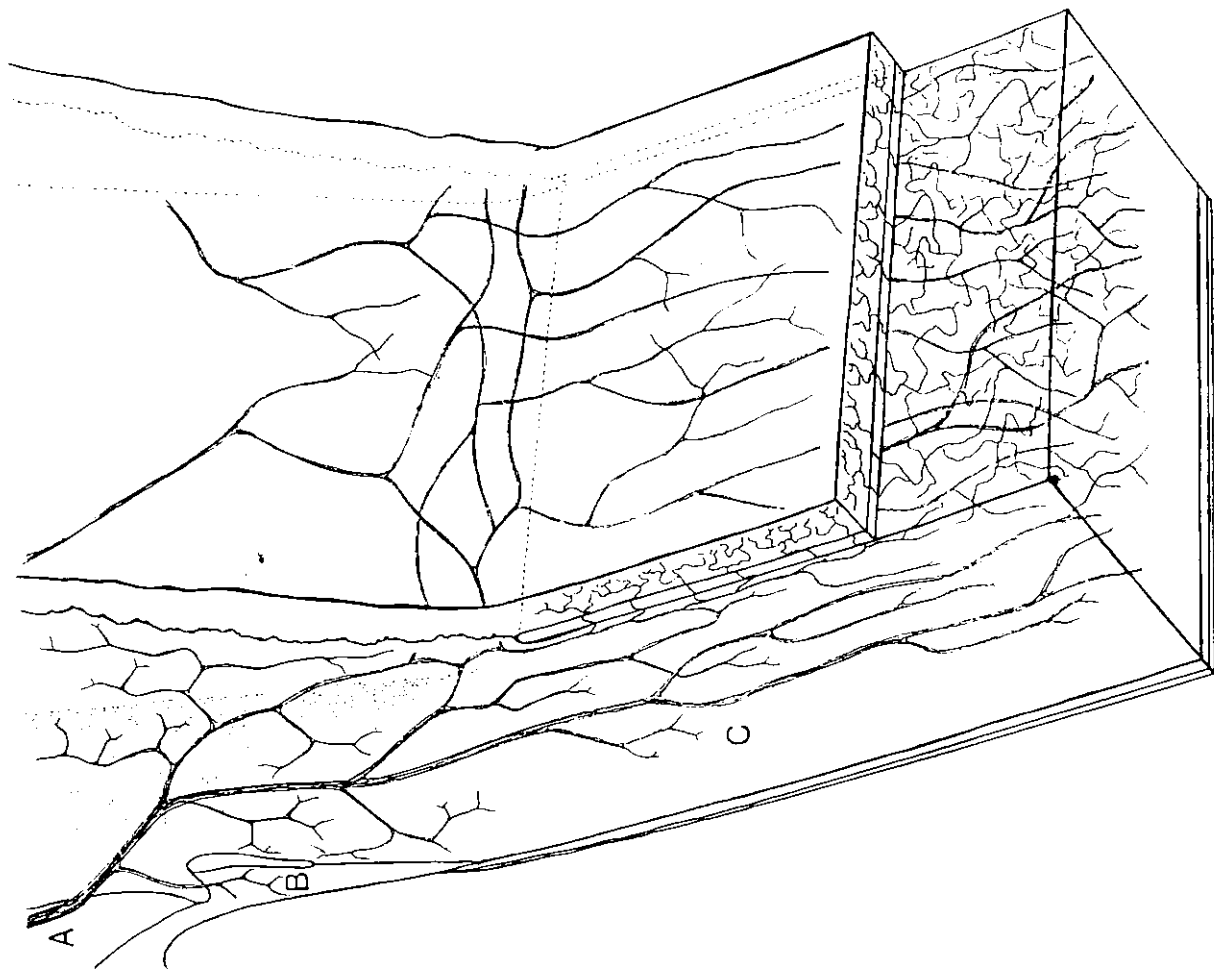
menudo, más ancho y su endotelio más delgado. Aún en los troncos linfáticos más gruesos, no existe membrana basal ni pericitos.

La inervación sensorial de la conjuntiva corre a cargo del V par craneal (N. Trigémino), DUKE-ELDER, 1.952. Existen terminaciones nerviosas sensoriales en casi todos los territorios oculares. Se han demostrado muchas terminaciones eferentes, tanto adrenérgicas como colinérgicas en diversos territorios (RUSKELL, 1.970: Lámina 3). A partir del segmento anterior del ojo, que comprende la córnea y el iris, la sensibilidad dolorosa, térmica y táctil se transmite por medio de los nervios ciliares, que van a parar al nervio nasociliar, ya sea directamente ( N. ciliares largos ) o a través del ganglio ciliar ( N. ciliares cortos ). Lámina 4. Otras ramas del nervio nasociliar tiene a su cargo la sensibilidad de la piel del párpado superior y de la conjuntiva, carúncula, canto interno, saco lagrimal, puente de la nariz, mucosa nasal y vértice de la nariz. El párpado superior y su conjuntiva, al igual que la ceja, frente y cuero cabelludo están inervados por ramas supratrocleares y supraorbitarias del nervio frontal. La parte temporal del párpado superior y el canto externo reciben inervación de la rama palpebral externa del nervio lagrimal, mientras que el párpado inferior se halla en el territorio sensitivo del nervio infraorbitario, perteneciente a la rama maxilar del trigémino. Las fibras parasimpáticas constituyen los ciliares cortos, ramas del ganglio ciliar donde están los somas neuronales, y en parte transcurren también por los ciliares largos. Se ha descrito también





Original: Ruskell, 1970.  
LAMINA 3 (Referencia en texto)



LAMINA 4 (Referencia en el texto)  
Tomada de Hogan-Alvarado-Weddell.

una vía parasimpática de origen facial, que alcanzaría el globo por finos ramos oculares situados sobre el nervio óptico. Ramos de los nervios intraesclerales y conjuntivales forman varias redes en el limbo: 1) conjuntival, 2) epiescleral y 3) estromal. Las conjuntivales y epiesclerales inervan el epitelio y subepitelio de la región precorneal del limbo. Los ramos estromales son mielínicos y amielínicos, finalizando alrededor de los vasos sanguíneos y en el tejido conectivo (NORM, 1.972; AMPRINO, 1.955). Otros ramos amielínicos procedentes del nervio ciliar, inervan la trabécula y el canal de Schlemm. Muchos de ellos de posible naturaleza sensorial. Los ramos nerviosos sensitivos destinados a la conjuntiva presentan terminaciones intradérmicas y epiteliales. Las terminaciones intradérmicas pueden ser de varias modalidades:

- Extremidades libres: se observa en las papilas (nervios sensitivos), en los vasos (nervios vasculares) y en las glándulas (nervios glandulares).

- Por corpúsculos de Krause: situados en las capas superficiales de la dermis mucosa. Están en relación con una o dos fibras nerviosas, fibras aferentes del corpúsculo. Estos corpúsculos de Krause, también denominados "end-bulb" (KRAUSE, 1.860), pueden variar en su frecuencia o incluso estar ausentes (OPPENHEIMER et al., 1.958) pero, generalmente, son más numerosos en la parte superior de la conjuntiva bulbar que en la inferior (CIACCIO, 1.873; PONCET, 1.875), siendo particularmente comunes en la región del limbo (KNUSEL y VONWILLER, 1.923). Estructuralmente se presentan como unas formaciones esféricas u ovoides asociadas a la parte terminal

de las fibras nerviosas. También se han descrito en la conjuntiva cierto número de corpúsculos de Paccini y de Meissner.

- Por penachos nerviosos: en forma de ramillete de finas fibras varicosas.

- Por plexos: por todas partes de la conjuntiva se ven fibras nerviosas, despojadas de su mielina, dividirse y subdividirse de manera que forman una red. Estas redes, muy variables en su forma, tienen en común el que las fibras que la constituyen son muy varicosas, irregularmente retraídas sobre sí mismas y terminan libremente.

- Por cintillas: resulta del ensanchamiento de la fibra amielínica. Son más o menos flexuosas, de distinta anchura y sus bordes se hallan erizados.

Pero los filetes nerviosos de la conjuntiva no terminan en el corion, se extienden hasta el revestimiento epitelial. Llegando a las capas más superficiales del corion o estroma, las fibras pierden su mielina y forman un primer plexo, el plexo subepitelial, del que parten fibras sumamente finas. De las cuales, unas se distribuyen probablemente por la dermis adyacente, especialmente por las papilas; las otras, atraviesan la membrana basal y van a terminar en la capa epitelial, donde forman un segundo plexo, el plexo intraepitelial (CARPENTER, 1.985).

Los fibroblastos, melanocitos y células inflamatorias están normalmente presentes en el estroma conjuntival. Las células



inflamatorias no se encuentran en la conjuntiva fetal, de cualquier forma, poco después del nacimiento aparecen colecciones de linfocitos subepiteliales, especialmente en la región tarsal. La capa subepitelial en la que se encuentra es definida, a veces, como la capa adenoide de la conjuntiva. Los linfocitos también se encuentran dentro del tejido subepitelial de los fórnix, formando una estructura parecida a los folículos, algunos de los cuales pueden presentar centros germinales. Los fibroblastos son las células principales en éste área de la conjuntiva. Suelen encontrarse alrededor de las fibras de colágeno y son de menor tamaño que los de la córnea.

La estructura microscópica del pliegue semilunar es similar a la de la conjuntiva bulbar; de cualquier forma, ocasionalmente contienen cartílago. Su epitelio, similar al de la conjuntiva circundante, contiene un gran número de células globo. Los componentes epiteliales y subepiteliales de la carúncula, reflejan una derivación parcial de ésta estructura del párpado. El epitelio es grueso y de tipo escamoso estratificado no queratinizado. El estroma contiene fibroblastos y melanocitos entremezclados con colágeno, glándulas sebáceas, folículos pilosos y fibras musculares estriadas derivadas del músculo orbicular (musc. de Horner). En algunos individuos, se encuentran elementos de glándulas sebáceas o sudoríparas.

Con el envejecimiento, el tejido conectivo del estroma conjuntival se hace más delgado. Esto es particularmente evidente en la región bulbar, donde hay colágeno subepitelial acompañado por la delgada cápsula de Tennon. El epitelio no sufre cambios significativos con la edad, si bien puede también adelgazarse y presentar una capa basal menos proliferativa y, mostrar una queratosis más o menos pronunciada. KESSING (1.966) estudió la densidad de las células globo en grupos de distintas edades y llegó a la conclusión de que, en adultos, son muy constantes, pero pueden ser modificadas cuantitativamente por factores externos en algunas edades. Después de un periodo inicial de rápido desarrollo durante el primer año de vida, la densidad aumenta lentamente en la infancia y luego alcanza un nivel cuantitativo bastante constante ( aproximadamente 30-70 células globo por 0,1 mm. de superficie mucosa ).

#### **DIABETES COMO ENFERMEDAD OCULAR.**

Con el descubrimiento de la insulina, hipoglucemiantes orales y antibióticos se ha conseguido una mayor supervivencia para los pacientes diabéticos, sin que hasta ahora se haya podido evitar la aparición y mayor frecuencia de las complicaciones vasculares, al ser la vida media de los pacientes diabéticos más prolongada.

Sabemos que la prevalencia y gravedad de las complicaciones oculares está altamente relacionada con la duración de la enfermedad. Así, por ejemplo, tras varios años de padecer la enfermedad, hay una mayor probabilidad de presentar microangiopatía, la cual es fácil de determinar en el caso de la diabetes tipo I, cuyo comienzo se puede establecer con cierta exactitud debido a la manifiesta sintomatología inicial. Por lo cual, en éste tipo de diabétes, si bien es difícil encontrarla antes de los 5 años del comienzo de la enfermedad, pasados los 10 primeros años su frecuencia aumenta en un 30-50 %. Por el contrario, encontramos microangiopatía diabética con afectación retiniana de diverso grado hasta un 10%, antes de los 5 años, en la DM tipo II, de comienzo más insidioso, incluso a veces como primera manifestación (CAIRD, F. I. et al., 1.969; CAIRD, F., 1.974; FUKUDA, M., 1.972).

La diabétes puede afectar prácticamente a todas las estructuras oculares y paraoculares, aunque, para la Oftalmología, sea la retina la localización principal. Puede afectar a la conjuntiva, al cristalino, al iris, al vitreo, coroides y cuerpo ciliar, así como al S.N. y al sistema inmunitario, y a la refracción y acomodación.

Las manifestaciones conjuntivales son fácilmente objetivables por un sencillo examen del ojo o bien por biomicroscópia. Es a partir de los trabajos de Ditzel (DITZEL, J. y SAGILD, U., 1.954; DITZEL, J. y WHITE, P., 1.956; DITZEL, J. y DUCKERS, J., 1.957), cuando se han

conocido las alteraciones de la circulación sanguínea de la conjuntiva, caracterizadas fundamentalmente por dilatación venosa y constricción arterial. A raíz de éstos estudios, Ditzel observó, que los cambios, cuando aparecen precozmente en diabéticos juveniles, son transitorios y no tienen nada de específicos. Pero, más tarde, se va produciendo una dilatación de la red venosa, con formación, a veces, de un aneurisma fusiforme. La velocidad de la sangre disminuye, constituyendo el conjunto de alteraciones, lo que se ha denominado "estadio I" de DITZEL. En éste primer estadio, el calibre de las arteriolas o arterias, es normal, y el que aumenta es el de las venas, por lo que el cociente vena/arteria, que normalmente es de 2/1 o 3/1, se eleva a 4/1 o más.

En un paso más avanzado (estadio II de DITZEL) se suma la constricción arteriolar, con lo que la sangre es devuelta a los capilares por unos "canales arteriovenosos", que son capilares dilatados que drenan la corriente sanguínea a otros capilares, lo que acarrea isquemia tisular en algunas zonas. Esto, junto a la pérdida de elasticidad de las venas, disminuye la velocidad circulatoria, con lo que se produce un aumento de la permeabilidad capilar, que va a dar lugar a edemas y depósitos hialinos en la conjuntiva. A veces se producen depósitos intravasculares de eritrocitos, que dificultan aún más la circulación. Esto ocurre fundamentalmente cuando se ha producido una descompensación brusca de la diabetes, por infección, etc.



DITZEL observó que éstos cambios tienen variaciones en el transcurso del día, siendo máximos por la mañana y disminuyendo a partir del mediodía. Estas variaciones son más intensas en los diabéticos que en los no diabéticos, y mientras que regresan en las diabétes juveniles de corta evolución, al lograr su compensación, se hacen permanentes cuando la evolución de la enfermedad ha sobrepasado los 15 años. POMETTA, REES et al., 1971, han observado crecimientos venosos manifiestos, expresados por un cociente vena/arteria de 3,40 que baja a 2,80 cuando la diabétes se compensa.

Estos cambios en la circulación de la conjuntiva en los diabéticos se presentan muy precozmente, hasta el punto de que para algunos enfermos son anteriores a la retinopatía.

En la conjuntiva, además de las dilataciones venosas, que constituye la lesión principal, se encuentran microaneurismas de las mismas características a los observados en la retina, en una proporción de un 65% cuando se asocia a retinopatía y de menos del 50% cuando, ésta, está ausente. Sin embargo, los microaneurismas de la conjuntiva, al igual que los de la retina, no son específicos de la diabétes y se pueden encontrar con las mismas características en la hipertensión arterial, reumatismo poliarticular agudo, etc. Sin embargo, debemos tener la idea clara de que en la mayoría de los casos son enfermos diabéticos y que, como veremos al referirnos a su patogenia, parece claro que hay una

relación evidente entre la existencia de microangiopatía y la alteración del metabolismo hidrocarbonado, quizá unido a la existencia de factores locales más o menos predisponentes o agravantes.

Las lesiones del iris se presentan, generalmente, asociadas a una retinopatía intensa, aunque si se presenta una oclusión de la vena central de la retina se puede presentar aisladamente. Se producen acúmulos de glucógeno en la cara posterior del iris, con despigmentación de ésta zona. Igual que en la retina, se puede producir una neovascularización que, debido a la fragilidad de los vasos, puede dar lugar a hemorragias, e incluso a un glaucoma hemorrágico (YANOFF, M., 1.969).

Aunque algunos autores niegan que en los diabéticos sean más frecuentes las cataratas, la generalidad admite lo contrario y, experimentalmente, se ha podido ver que estados prolongados de hiperglucemia conducían a la producción de cataratas. Si bien no presentan ninguna característica específica con respecto a las cataratas de los no diabéticos.

En los diabéticos se pueden distinguir dos tipos de cataratas. Las juveniles o metabólicas, que aparecen en enfermos con diabetes juvenil, y suelen presentarse precozmente, teniendo una localización preferentemente subcapsular, y con un aspecto como en copos de nieve. Y

las seniles, que no se diferencian en nada de las que aparecen en los no diabéticos.

En cuanto a las alteraciones en la refracción y acomodación, su frecuencia, no parecen tener diferencia con la que aparece en los no diabéticos. Lo que sí ocurre, a veces, en los diabéticos, es que presentan una brusca miopía, que cede al instaurar un tratamiento correcto de la diabetes, por lo que no suele ser necesaria la corrección, al menos precozmente.

En cuanto a las lesiones que tienen lugar en el sistema nervioso, podemos decir que prácticamente todas las zonas del sistema nervioso pueden estar más o menos afectadas en los diabéticos. Aunque es a nivel de los nervios periféricos donde se producen las lesiones más características. Esta neuropatía diabética está claramente relacionada para algunos autores con anomalías vasculares, fundamentalmente de los vasos intraneurales y de los "vasa vasorum", siendo, por tanto, su patogenia, la misma que la de la microangiopatía. La aparición de fenómenos de neuropatía, a veces, precede al diagnóstico de diabétes y, suele estar más en relación con la edad del enfermo y con la antigüedad de la diabetes que con la intensidad de la misma (PALACIOS MATEOS, 1971).

La neuropatía puede adoptar distintas formas: radiculopatía, polineuropatía, mononeuropatía, amiotrofia y neuropatía vegetativa. En caso de mononeuropatía, son los nervios motores oculares los pares craneales más afectados. Referente a la afectación del sistema nervioso vegetativo por la diabetes no es tan poco frecuente como se creía hace unos años. Lo que ocurre es que pocas veces se produce aisladamente y los síntomas debidos a ella se unen a los de la neuropatía de otras localizaciones o a los de la microangiopatía. Casi todos los diabéticos de larga data tienen amplias alteraciones de la función nerviosa autónoma de carácter subclínico. La denervación simpática de los vasos sanguíneos periféricos, observada de una forma más ostensible en la extremidad inferior, ocurre en muchos diabéticos antiguos y aproximadamente en el 50% de un grupo con neuropatía periférica citado por MARTIN, 1.953.

La patología asociada a la neuropatía autónoma se ha descuidado y los datos son fragmentarios. Sin embargo, hay pruebas de que las fibras amielínicas de los nervios periféricos están cuantitativamente más afectadas en la diabétes precoz, y disminuyen en los nervios periféricos de los diabéticos de larga data ( BROWN, M.J. et al., 1.976).

A pesar de ésta amplia cita de complicaciones de la diabetes como enfermedad ocular, son, sin lugar a duda, las alteraciones patológicas de la retina, las más importantes. Según CAIRD, 1.969, la retinopatía clínicamente detectable es prácticamente desconocida antes de los 10

años de edad, y muy rara antes de los 15. Luego aumenta sostenidamente la frecuencia hasta los 40 y permanece, más o menos constante, en un 30 a 35%. En pacientes menores de 40 años la retinopatía se observa muy rara vez en el momento del diagnóstico, pero su frecuencia en ese momento aumenta con la edad, llegando al 10% en los pacientes de 61 a 70 años. En pacientes diagnosticados antes de los 30 años, la retinopatía es relativamente poco común durante los 5 años iniciales, pero su frecuencia aumenta rápidamente hasta el 50% después de los 12 años y al 75%, o más, después de los 20. Cualquiera que sea la edad del diagnóstico, los diabéticos tienen 50% de probabilidades de tener una retinopatía clínicamente detectable de 10 a 15 años después del diagnóstico. Según su experiencia, la retinopatía maligna (hemorragia prerretiniana, neovasos y proliferación glial) es rara durante los primeros 15 años en los pacientes diagnosticados antes de los treinta años de edad.

El diagnóstico de retinopatía diabética, su clasificación y la información disponible sobre su evolución, se basa en el examen oftalmoscópico, complementado en algunos casos con el examen de la retina por la lámpara de hendidura y angiografía fluorescente de la retina.

En cualquier caso, y refiriendonos a la retinopatía diabética, su mayor incidencia con el tiempo de exposición de la enfermedad, queda

claramente establecida en los pacientes con más de 30 años de evolución, en los que aquella alcanzaría un 70-80%, con riesgo de ceguera veinte veces superior a la población general. Siendo, además, una de las causas más importantes de ceguera, después de la catarata y del glaucoma, debido a una alteración del árbol vascular y del parenquima de la retina. Pudiéndose pues establecer una relación entre la duración de la DM, la RD y la ceguera, según estimó CAIRD en 1.968.

En oftalmología se clasifica convencionalmente a la retinopatía diabética en dos etapas principales: no proliferativa y proliferativa. Esta clasificación se incorpora a la de AIRLIE HOUSE, basada en hallazgos fotográficos y oftalmoscópicos (DAVIS, M. D., NORTON, E., y MYERS, F. L., 1.969).

La retinopatía diabética no proliferativa se manifiesta, primariamente, por microaneurismas que pueden verse por oftalmoscopia de rutina, aunque su reconocimiento se ve muy facilitado por la angiografía fluorescente. Aquellos consisten en dilataciones globulares o fusiformes que surgen de un lado de la pared capilar, cuyo color varía de rojo púrpura al blanco amarillento y su tamaño es de 10 a 200 micras. La angiografía demostró que los microaneurismas son particularmente prominentes alrededor de los bordes de las áreas de los capilares obliterados no perfundidos (SMITH, M. E. y BECKER, B., 1.976). Por

lo general están alejados de los vasos de mayor calibre; siendo su número variable y pudiendo aparecer en grupos formando racimos.

Según la experiencia de Radcliffe Infirmary Diabetic Clinic, los microaneurismas fueron la única o la primera prueba de retinopatía diabética en el 24% de los pacientes siendo ello más común en los más jóvenes. Sin embargo, en casi todos los enfermos los microaneurismas se acompañan de hemorragias o exudados (CAIRD, F. et al., 1969).

Es necesario aclarar que los verdaderos microaneurismas se han observado en muchas enfermedades aunque en algunos casos su distribución en la retina es típicamente diferente. Los estudios de microscopía óptica de preparaciones digeridas con tripsina de retinas de pacientes con retinopatía diabética precoz, han demostrado que los microaneurismas tienden a producirse en los márgenes de una región en la cual los componentes celulares del capilar (células endoteliales y pericitos) ya no pueden distinguirse, sugiriendo un área de oclusión capilar. COGAN y KUWABARA, 1.963, han señalado la presencia de capilares hiper celulares dilatados de mayor calibre (vasos shunt) que tienden a presentarse junto con áreas de capilares ocluidos.

El edema retiniano es común en ambos tipos de retinopatías diabéticas. A menudo involucra a la mácula y es la causa más común de visión disminuida en la RD no proliferativa. La mácula aparece edematizada. En los angiogramas fluorescentes aparece filtración



intrarretiniana difusa de fluoresceínaque, según se cree, refleja alteración de la permeabilidad de los capilares circundantes (TICHO, V. y PATZ, A., 1.973).

Otra manifestación oftalmoscópica de la RD no proliferativa es la presencia de exudados blandos y duros. Los primeros ("manchas algodonosas") son muy comunes en la RD relativamente temprana. Son el resultado de microinfartos en la capa superficial de las fibras nerviosas. Los exudados "duros" o "cereos", son manchitas de color blanco amarillento situadas generalmente cerca del área de los capilares anormales o de los microaneurismas (SMITH y BECKER, 1.976).

Se han descrito en los diabéticos anormalidades de las venas retinianas que consisten en dilatación uniforme, construcción irregular y mayor tortuosidad. Clínicamente, la dilatación uniforme es difícil de valorar, sin embargo, KOHNER et al., 1973, han demostrado en diabéticos más jóvenes un aumento del calibre de las venas retinianas que tiende a ser mayor cuanto mayor sea la duración de la enfermedad.

La retinopatía diabética proliferativa se caracteriza por la aparición de neovascularización que, al principio, se presenta como un "cepillo" de capilares finos en un área cuyo lecho capilar normal está dañado o destruido. Siendo los sitios de predilección el disco óptico, el curso de los vasos principales y la región ecuatorial. Los nuevos vasos forman



redes a lo largo de la superficie interna de la retina y siguen un ciclo de proliferación y regresión. Durante 1 o 2 años hay generalmente regresión y cicatrización con formación de una masa avascular de tejido conjuntivo sobre la retina y el disco, asociada a la atenuación de las arteriolas retinianas normales. Se forman adherencias entre ésta red de tejido fibrovascular y el cuerpo vítreo. Cuando éste último se contrae, éstos vasos frágiles van hacia adelante produciendo hemorragia vítrea y/o desprendimiento de retina, las dos causas principales de ceguera (SMITH and BECKER, 1.976).

#### **PATOGENIA DE LA DIABETES.**

Si bien se acepta de forma unánime que el panorama global del diabético ha mejorado notablemente en los últimos años, no se puede negar la gran laguna existente respecto a la patogenia de la diabetes y, muy especialmente, en relación con las complicaciones diabéticas.

Aunque algunas de las variables, hasta ahora propuestas, sean todavía meras hipótesis, parece cada día más evidente el papel que desempeña la hipoxia en el desarrollo de las alteraciones retinianas y oculares en general.

En un intento de aclarar la verdadera patogenia de la diabetes y la de sus complicaciones, no debemos olvidar cual es la base etiológica más

inmediata de todo éste cuadro sindrómico, que no es sino una deficiencia absoluta o relativa de insulina. Esta deficiencia de insulina lleva aparejado un cortejo de trastornos metabólicos de todos los principios inmediatos, que se manifiesta clínicamente por hiperglucemia, glucosuria, hipercatabolismo protéico, hiperlipemia, cetosis y acidosis, además de una serie de complicaciones vasculares que afectan a todo el organismo (PALACIOS MATEOS, 1.972).

Sin embargo, referente a la patogenia de los diferentes síndromes clínicos asociados a la diabetes mellitus crónica, hemos de considerar que aquellos no son consecuencia inexorable de ésta, según su diagnóstico más actual, aunque si constituyen verdaderas complicaciones cuyo desarrollo, en cualquier paciente, es imprevisible. Sus manifestaciones reflejan enfermedades de diversos órganos y tipos de células, y su base patológica es diversa y compleja. A ésta complejidad hay que añadir la heterogeneidad de la población diabética.

No existen lesiones patognomónicas de la diabetes mellitus, pero si un tipo de lesiones, relativamente comunes, especialmente a nivel vascular, que pueden permitir asegurar que aquel tejido pertenece a un diabético.

El conocimiento de las causas de la degeneración generalizada de los pequeños vasos sanguíneos es un problema urgente en la diabetes, en tanto que son, las lesiones capilares, las primeramente observadas tanto

por oftalmoscopia como por angiografía fluoresceínica, en patologías como la retinopatía diabética (KOHNER, 1.977).

La aplicación del microscópio estereoscópico de disección, para el estudio de los pequeños vasos sanguíneos de la conjuntiva bulbar, ha permitido dilucidar algunos factores relacionados con la patogénesis de la enfermedad vascular, así como la posibilidad de establecer unas etapas evolutivas en la microangiopatía diabética.

En estudios realizados por Ditzel en 1.957 en adultos diabéticos, se observa que muchos casos de diabétes, incluyendo algunos de corta duración, presentan cambios de carácter funcional y morfológico en los vasos conjuntivales. Estas alteraciones vasculares incluyen constricción arteriolar y dilatación venular asociadas con exudación, agregación intraarteriolar de los eritrocitos y enlentecimiento de la velocidad lineal circulatoria de las células sanguíneas.

De todos los cambios que ocurren en los diabéticos podemos hacer una diferenciación entre aquellos cambios degenerativos irreversibles y otros cambios de tipo vasomotor de carácter reversible. El incremento de los cambios degenerativos irreversibles estarían directamente relacionados con la duración de la diabétes. Los cambios reversibles incluyen varios grados de distensión venular y de estenosis arteriolar, formando un conjunto de respuestas vasomotoras patológicas

denominadas: cambios I y II de la silueta vascular, también llamados estadios I y II de Ditzel.

En una etapa posterior aparecería una dilatación progresiva de las vénulas. Esta dilatación venular, a nivel conjuntival, varía a lo largo del día y se reduce con el control de la diabetes, lo que nos hace pensar en una mediación neural u hormonal (DITZEL, 1.968; CHRISTENSEN, 1.972). Pero ésta dilatación no es exclusiva de la diabetes establecida, también aparece en la diabetes latente (DITZEL y DUCKERS, 1.957; DAVIS, J. y HERMAN, J. B., 1.973). Con la evolución de la enfermedad diabética, dicha dilatación va perdiendo su reversibilidad, haciéndose gradualmente estable.

En una etapa más avanzada de la evolución de la diabetes, encontraríamos constricción arteriolar. Al igual que la dilatación venosa comienza como un cambio funcional, aunque tiene un carácter de reversibilidad más claro (DITZEL y DUCKERS, 1.957). Apareciendo áreas microscópicas de edema acompañando a ambas alteraciones vasculares, en sus etapas más avanzadas.

Cuando la evolución de la diabetes es mayor aparece, además, acumulación de sustancia hialina PAS(+) en la pared de las vénulas (DITZEL, 1.968), lo cual lleva a un proceso esclerótico que modifica el carácter físico de la microcirculación, que se seguiría de una

descompensación lentamente progresiva a medida que se establece la esclerosis. Todo ésto daría lugar a áreas de no perfusión (KOHNER, 1.971), microaneurismas (KOHNER, 1.970) y a un incremento de la permeabilidad capilar (GABBAY, 1.973).

Pero ésta explicación seriada del desarrollo de la microangiopatía diabética no nos da, directamente, una explicación de las causas que la provocan.

Referente al hecho de que el engrosamiento de la membrana basal es el cambio más característico, y precozmente observado, en los vasos diabéticos, posee especial interés la circunstancia de que la membrana basal no se afecta de forma análoga en otras células (musculares y epiteliales) (VRACKO, R., 1.970); es decir, la anomalía queda restringida a la membrana basal del sistema vascular, con dos excepciones, la basal de los túbulos renales y la de los procesos ciliares (BERKMAN, J. y RIFKIN, H., 1.966).

Pero la patogénia de la microangiopatía diabética no tiene como única base el engrosamiento de la membrana basal. Se han perfilado hasta siete categorías de cambios, en vasos diabéticos, que posiblemente contribuyan a las alteraciones sobre la microcirculación. Estas categorías, según estableció McMILLAN (1.975) son:

- 1.- Alteraciones de la membrana basal.

- 2.- Alteraciones de la función celular.
- 3.- Cambios metabólicos celulares.
- 4.- Alteraciones de los componentes sanguíneos circulantes.
- 5.- Alteraciones de la hemostasis.
- 6.- Alteraciones en el transporte de oxígeno.
- 7.- Alteraciones en la producción hormonal.

En cuanto al engrosamiento de la membrana basal, (SPERSTEIN et al., 1.966), han demostrado que está relacionada con la edad, tanto en niños normales como en diabéticos. Si bien, en diabéticos, el engrosamiento es más llamativo (RASKIN, et al., 1.975).

Del mismo modo éste engrosamiento, según observó OSTERBY en 1.971, y WILLIAMSON et al., en 1.972, crece en relación con la duración de la diabetes y es aún más acusada en diabéticos con retinopatía.

Formando la pared de éstos vasos aparecen los pericitos y células endoteliales. Normalmente en relación 1/1. La pérdida de pericitos y de células endoteliales es una característica y un hallazgo precoz en la retinopatía diabética, comprobado por KUWABARA y COGAN en 1.963; JANOFF, 1.969, y más recientemente corroborado por STUDER, MULLER y RENOLD, 1.975, en estudios realizados sobre ratas diabéticas inducida por estreptozina. Considerándose éste hecho

como base de la patogenia y estableciéndose que la pérdida de pericitos está en relación con el nivel de hiperglucemia.

Aunque en la actualidad tienen todavía un papel oscuro, se cree que los pericitos intramurales (RECORDS, 1.970), constituirían los elementos contráctiles reguladores de la llegada de sangre al interior de los capilares. Para ADDISSON, GARNER et al., 1.970, en la diabetes avanzada existiría una pérdida selectiva de los pericitos intramurales, responsable de la distensión de los capilares, los cuales tendrían un flujo sanguíneo aumentado, a expensas de la formación de "shunts" o corto-circuitos con los capilares vecinos que son totalmente acelulares. Al mismo tiempo consideran la pérdida de pericitos responsable de la formación de microaneurismas.

Pero no son éstos los únicos mecanismos patogénicos posiblemente vinculados con el desarrollo de la microangiopatía diabética.

Dejando al margen los clásicos cambios hematológicos, tanto morfológicos como cuantitativos, asociados con la diabetes, se han descrito graves alteraciones funcionales en éstos pacientes. Estos cambios incluyen : alteraciones en la reacción de glicosidación, alteraciones reológicas y en el transporte de oxígeno, alteraciones en la función leucocitaria y linfocitaria, alteraciones en la agregación plaquetaria y problemas en el proceso de coagulación. Todo lo cual

llevaría a un aumento de la viscosidad sanguínea que contribuiría, unido al engrosamiento de la membrana basal, al cierre anatómico-funcional del lecho capilar. Como consecuencia de todo esto se produciría un fracaso de la regulación circulatoria capilar, que daría lugar a un efecto de robo en zonas de capilares dilatados, y llevaría a hipoxia y/o isquemia así como a un flujo capilar sobrecargado con dilataciones capilares y microaneurismas, en un primer estadio, y a la formación de shunts arteriovenosos y al proceso de neovascularización, en una etapa más posterior, debida a una oclusión capilar más significativa o hipoxia, respectivamente.

Todo lo anterior constituiría la base de una teoría emitida en relación con la patogenia de la neovascularización en la diabetes, en la cual se considera a la hipoxia y/o isquemia como factor estimulador de la formación de neovasos. Para lo cual ISENBERG et al., 1986, estudiaron la tensión conjuntival de oxígeno en un grupo de 122 diabéticos, llegando a la conclusión de que los diabéticos sin retinopatía tenían una  $pO_2$  conjuntival similar a los de la población normal de la misma edad, mientras que ésta presión era significativamente menor en aquellos enfermos diabéticos con retinopatía de fondo y, aún menor, en los que presentaban retinopatía de carácter proliferativo.



**PLANTEAMIENTO  
DEL PROBLEMA.**

La afectación microangiopática y la neuropatía son las dos complicaciones, de mayor trascendencia, a las que el "status diabeticus" puede evolucionar. Sus variados cuadros sindrómicos tienen consecuencias irreversibles que pueden concluir, entre otras, tanto en la ceguera como en la muerte del individuo.

Aún cuando el panorama global del diabético ha mejorado considerablemente en los últimos años, no podemos negar la gran laguna existente respecto a la patogenia de la diabétes, y muy especialmente, en relación con sus complicaciones.

Dadas las características morfológicas de la conjuntiva bulbar, en cuanto a su accesibilidad y configuración histológica, consideramos que es un territorio idóneo para el estudio patogénico de las complicaciones diabéticas. Como ha quedado patente en la introducción, el estudio microangiopático de la conjuntiva es tal vez, junto con el de la retina, el más y mejor estudiado.

Consideramos que un estudio de la inervación de la conjuntiva podrá aportar datos de interés en la patogenia de la diabétes, dado que existen pruebas de que las fibras de los nervios periféricos están afectadas en etapas precoces de la diabétes.

La biopsia conjuntival, sin consecuencias lesivas en el enfermo intervenido quirúrgicamente, nos permite revelar, con técnicas rutinarias de impregnación argéntica, lesiones en las fibras nerviosas que orienten un posible estado degenerativo. Además, estableciendo desde los inicios del estudio un método a doble ciego en el muestreo biopsico, la fiabilidad del estudio estará asegurada.

Con todo ello pretendemos contribuir a un detallado análisis de la patogenia de la neuropatia en el diabético.

**MATERIAL Y  
METODOS.**

El material utilizado para este estudio ha consistido en la biopsia de una porción de la conjuntiva bulbar de 100 enfermos, diabeticos y no diabéticos, de diferente edad y sexo, así como distinta patología quirúrgica, por la cual llegan al quirófano, y médica. El estudio de éstas muestras biopsicas se ha realizado con método de doble ciego. De todos ellos, 40 son enfermos diabéticos.

Del grupo de pacientes diabeticos, 5 padecen diabétes tipo I o insulino-dependientes, 30 presentan diabétes tipo II o no insulino-dependiente y 5 son mujeres que padecen diabétes gestacional.

La biopsia conjuntival, tomada durante el acto quirúrgico, sin consecuencias lesivas para el enfermo, pertenece a la zona bulbar correspondiente a los dos cuadrantes superiores de la conjuntiva. Su tamaño es de aproximadamente 8-10 mm<sup>2</sup>. Este material biopsiado se extiende convenientemente sobre un papel de filtro, que cumple una función adsorbente, para a continuación ser debidamente catalogado y procesado histológicamente para su observación en microscopio de la siguiente forma:

La fijación se llevó a cabo introduciendo la muestra, adherida al papel de filtro, en un fijador. En éste procedimiento hemos utilizado la formalina del comercio o solución acuosa de aldehido fórmico al 40%, reducida en solución acuosa al 10%:

Formol 40%.....10cc.

Agua destilada.....90cc.

En ésta solución permanece durante 10 a 15 días.

Hasta éste punto se sigue un proceso común tanto para las técnicas de tinción como para la de impregnación argéntica (hematoxilina-eosina, cresil-tionina y Bielschowsky).

El procedimiento de cada una de éstas técnicas es como sigue:

a) Técnica de coloración con hematoxilina-eosina:

Las muestras de conjuntiva una vez extraídas de la solución de formol se lavan en agua destilada durante 15 minutos.

A continuación se someten a un proceso de deshidratación en alcohol etílico en concentraciones crecientes, pasando progresivamente por alcohol de 50, 70, 80, 90 y 96 grados, permaneciendo en cada uno de ellos 15 minutos. Posteriormente se les somete a dos pasos de 1 hora cada uno en alcohol de 100 grados. Seguidamente se realiza un aclaramiento en xilol, en el cual permanece durante 30 minutos, cambiando el xilol cada 10 minutos.

Las piezas, convenientemente deshidratadas y aclaradas, se colocan en una mezcla al 50% de xilol y parafina a una temperatura de 57°C, durante 1 hora. Posteriormente en parafina líquida, y a la misma temperatura, se introduce en una estufa de vacío durante 4 horas, cambiándole la parafina usada por otra nueva cada 2 horas. Finalizadas

las 4 horas se sacan de la estufa los pocillos de parafina con la muestra incluida, procediendo al enfriamiento de la parafina y su solidificación, la cual preferimos hacer de una forma lenta, dejándolo simplemente a la temperatura ambiente durante varias horas.

Una vez esté la parafina perfectamente solidificada, se procede al tallado de la muestra para, a continuación, realizar su disociación por corte mediante el microtomo. El grosor de éstos cortes ha sido de 10 micras.

Los citados cortes se colocan en porta-objetos, los cuales permanecen sobrepuestos en una estufa a 37°C, añadiéndosele sobre su superficie varias gotas de una solución de albúmina, sobre la que se ordenan los cortes que quedan fijados al porta por la solidificación de la albúmina. La capa de albúmina debe ser lo más fina posible, para lo cual se la hace escurrir, todo lo posible, sirviéndonos de un papel absorbente.

Los porta-objetos se introducen varias horas en una estufa a 37°C.

Una vez que la albúmina está totalmente solidificada, se procede a la tinción, para la cual se sigue el siguiente método:

- Desparafinado con xilol durante 15 minutos, cambiando el xilol cada 5 minutos.

- Hidratación en alcoholes decrecientes durante 5 minutos en cada uno de ellos.
- Lavado en agua destilada durante 5 minutos.
- Los cortes, recién extraídos del agua, se sumergen en pocillo que contenga cierta cantidad de hematoxilina. Aquí permanecen de 2-5 minutos, durante los cuales se agitarán, a fin de que la tinción resulte por igual.
- Lavado de los cortes en agua destilada abundante.
- Se pasan por una solución de carbonato de litio durante varios minutos.
- Lavado en agua destilada.
- Se introducen los cortes en una solución alcohólica de eosina al 1:200, donde permanecen varios minutos.
- Deshidratación en alcohol etílico a concentraciones crecientes
- Aclaramiento en xilol.
- Montaje. Hemos utilizado DPX.

b) Técnica de coloración con cresil-tionina:

Se sigue un proceso de deshidratación similar al descrito anteriormente para la tinción con hematoxilina-eosina. Una vez que se han pasado los cortes por agua destilada, se introducen en una solución de cresil-tionina, en la cual permanecen las muestras durante 5-7 minutos, para pasar luego a agua destilada durante unos 6 minutos y,



seguidamente, por una solución decolorante de alcohol de 96º con unas gotas de acético. Posteriormente se le dan un baño, de 5 minutos cada uno, en alcohol de 100º y finalmente se aclara durante 15 minutos en xilol, el cual se cambia cada 5 minutos. Finalmente se sigue el mismo procedimiento de montaje con DPX que en la técnica anterior.

c) Método de Bielschowsky en bloque.

Hemos utilizado éste método para la impregnación de las terminaciones nerviosas conjuntivales. Este método representa una modificación de la antigua fórmula de Fajersztajn. El procedimiento es como sigue:

Las piezas de tejido procedente del formol neutro, se introducirán, previo lavado en agua destilada, en una solución de piridina al 50% durante 2-3 días a temperatura ambiente. La piridina posee, además de una acción fijadora, la propiedad de aumentar la penetración de la plata, proporcionando un fondo de gran transparencia además de aumentar el contraste entre las fibras nerviosas coloreadas y los órganos donde terminan.

Seguidamente se realiza un lavado de los cortes en agua corriente durante 12-24 horas. Y otras 12-24 horas de lavado en agua destilada,

renovandola varias veces. Hasta hacer desaparecer el olor a piridina de los bloques.

Inmersión de los cortes en nitrato de plata al 3%, durante 3-5 días en estufa de 36 oC.

Previo lavado rápido en agua destilada, se someten los cortes a la acción de una solución de plata amoniacal , diluida al 20%, durante 24 horas. Esta solución, base del proceder de Bielschowsky, se obtiene añadiendo a 10 cc. de nitrato de plata al 10%, 5 gotas de potasa cáustica (sosa) al 40%, con lo cual se origina un precipitado de color oscuro de óxido de plata. Se añade amoniaco gota a gota, hasta que desaparezca el precipitado, y se completa con agua destilada hasta 100 cc.. De ésta plata amoniacal tomar 20 cc. y completar, de nuevo, hasta 100 cc. con agua destilada.

Lavado en agua destilada, cambiandola frecuentemente, durante 2 horas.

Reducción en formol neutro al 10% de 10-12 horas.

Nuevo lavado en agua destilada.

Deshidratación en alcohol etílico con el siguiente protocolo:

Alcohol 70.....2 horas.

Alcohol 90.....2 horas.

Alcohol 96.....16 horas.

Alcohol100..... 2 x 1 durante 1 hora cada uno.

Xilol.....1/2 hora.

Xilol-parafina....1/2 hora.

Parafina .....4 horas.

Corte y montaje con albumina, en porta-objetos, para posteriormente desparafinar y montar con DPX.

La observación de las preparaciones ha sido realizada en un microscópio óptico NIKON HFX-II, y registradas fotográficamente en película de 36 mm. ILFORD 50 ASA.

**RESULTADOS.**

Las biopsias de conjuntiva bulbar del cuadrante superior interno, nos han permitido obtener datos sobre las alteraciones morfológicas que se pueden hallar en los diferentes tipos de tejidos que constituyen esta región ocular, en el "status diabetico".

La conjuntiva bulbar analizada presenta una constitución anatómica más compleja que la conjuntiva del resto del ojo, debido a las interrelaciones estructurales vasculares, neurales y otras de diferentes características tisulares.

Las biopsias conjuntivales fueron estudiadas a doble ciego, de tal forma que las muestras de enfermos tanto diabéticos como no diabéticos, constituían un grupo común hasta analizar las alteraciones morfológicas en las preparaciones histológicas, centrándonos, especialmente, en las estructuras vasculares y neurales. Todo esto nos ha permitido obtener una serie de imágenes que, según nuestro criterio, podemos ordenar en una secuencia evolutiva de las alteraciones morfológicas, que relacionamos con el tipo de diabétes y su tiempo de evolución.

La biopsia conjuntival extendida y sin seccionar, nos permite apreciar de forma global, la distribución de la red vascular y del recorrido de los nervios, la relación entre ambos, al mismo tiempo, obtener una visión en profundidad de las relaciones que éstas estructuras vasculo-nerviosas tienen con las capas adyacentes de la conjuntiva bulbar. Según ésta

visión global, Lamina 1, podemos apreciar como los vasos, desde la zona más alejada del limbo esclero-corneal, van extendiéndose y ramificándose en vasos de menor calibre a medida que se acercan a la zona límbica. Al tiempo que, escalonadamente, se forman anastómosis laterales, paralelas al borde esclerocorneal, de las que parten radialmente vasos de menor calibre que , o bien, regresan en un plano episcleral más profundo, o bien, se dirigen hacia el limbo para formar el plexo capilar perilímbico. En cuanto al recorrido de los nervios , y siguiendo éste esquema global de la biopsia conjuntival, podemos ver como el componente neural sigue un patrón de distribución paralelo a los vasos en dirección a la zona límbica. Estas fibras nerviosas se disponen en forma de haces, en los que cada una de las fibras impregnadas mantienen su individualidad, y siguen, además un recorrido en paralelo entre ellas. Los haces de fibras se dividen a nivel de las bifurcaciones de los vasos, formando haces progresivamente más finos con una menor cantidad de fibras nerviosas, en dirección hacia el limbo, constituyendo una red similar a la de los vasos.

Para una mejor comprensión de los resultados obtenidos, hemos agrupado las distintas imágenes morfológicas, en base a la similitud morfológica de sus componentes vasculares y fundamentalmente neurales. Estableciendo así una secuencia evolutiva, de la degeneración histológica de la conjuntiva, en cuatro etapas:

I) Estado Diabético sin lesiones; II) Estado Diabético sin lesiones neurales y sí vasculares; III) Estado Diabético con lesiones específicas neurales; IV) Estado Diabético con degeneración neural.

**A) Etapa I: ESTADO DIABETICO SIN LESIONES.**

En esta etapa precoz de la diabétes (lámina 2), la cual podríamos denominar pre-morfopatológica, en cuanto no se aprecian alteraciones en la normal histología conjuntival. La red vascular, así como las fibras nerviosas, son normales en su distribución. No son visibles alteraciones cualitativas ni cuantitativas de éstas estructuras conjuntivales. Los vasos mantienen su recorrido más o menos rectilíneo, con ligeras ondulaciones, y presentan un grosor uniforme, sin presentar dilataciones saculares localizadas ni generalizadas. Así mismo, se mantiene la proporción entre arteriolas y venulas, en cuanto al grosor se refiere.

La relación de ésta red vascular con los haces de fibras, se mantiene, sin que éstas fibras presenten tampoco alteraciones estructurales. Aún podemos asegurar que se mantiene, al menos cuantitativamente, la normalidad de las fibras, en cuanto a sus propiedades de impregnación, de grosor, recorrido y relaciones entre ellas se refiere.

## **B) Etapa II: ESTADO DIABETICO SIN LESIONES NEURALES Y SI VASCULARES**

A medida que avanzamos en la evolución de la diabétes, y según podemos apreciar en las láminas 3 y 4, si bien no se hacen visibles alteraciones neurológicas, sí podemos ya apreciar las primeras alteraciones en los vasos, los cuales, comenzando por las vénulas, presentan un engrosamiento en su diámetro, que inicialmente tiene carácter más o menos segmentario, al tiempo que aparecen algunas extravasaciones sanguíneas hacia el tejido conjuntival.

Progresivamente, y en relación con el proceso diabético, los vasos van presentando mayores alteraciones cuantitativas. Se van haciendo más sinuosos y tortuosos en su recorrido, y se hacen más pronunciados el engrosamiento y dilataciones.

Más tardiamente, las arteriolas también se suman al número de estructuras que se alteran con el proceso diabético, presentando un proceso de vasoconstricción.

Por tanto, la relación entre ambas estructuras vasculares, arteriolas y vénulas, se va alterando, no sólo cualitativamente, sino también en cuanto a la relación de sus diámetros respectivos.



### **C) Etapa III: ESTADO DIABETICO CON LESIONES ESPECIFICAS NEURALES.**

En toda ésta etapa evolutiva inicial, las fibras nerviosas no presentan alteraciones cuantitativas ni cualitativas visibles, pero en una etapa posterior, en las que las alteraciones vasculares son claramente visibles y marcadas, comienzan a aparecer diferencias estructurales de éstas fibras, en relación a la normalidad. Comienzan presentando una mayor flexuosidad en su recorrido y progresivamente van haciendose más gruesas (Láminas 5 a 10), edematizadas, si bien no pierden aún la imagen de conjunto dentro del haz. De forma característica, éste engrosamiento de la fibra no tiene lugar uniformemente a lo largo de toda la fibra, ni tampoco afecta al mismo tiempo a cada una de las fibras que constituyen el haz.

La alteración morfológica de la fibra tiene, inicialmente, un carácter segmentario. En una fase más precoz ésta alteración sería visible por una dilatación casi puntiforme, de forma sacular, de mayor o menor tamaño (Láminas 12 y 13). Posteriormente, la fibra iría alterandose más ampliamente, apareciendo engrosadas pero de forma uniforme a lo largo de la fibra; afectandose progresivamente un mayor número de fibras dentro del haz. Por tanto, la alteración morfológica de las fibras no estarían en un mismo estadio, pudiendo aparecer, dentro de un mismo haz, fibras edematizadas y otras con un

grosor y estructura normal. A pesar de lo cual, el haz de fibras continua manteniendo su unidad estructural.

#### **D) Etapa IV: ESTADO DIABETICO CON DEGENERACION NEURAL**

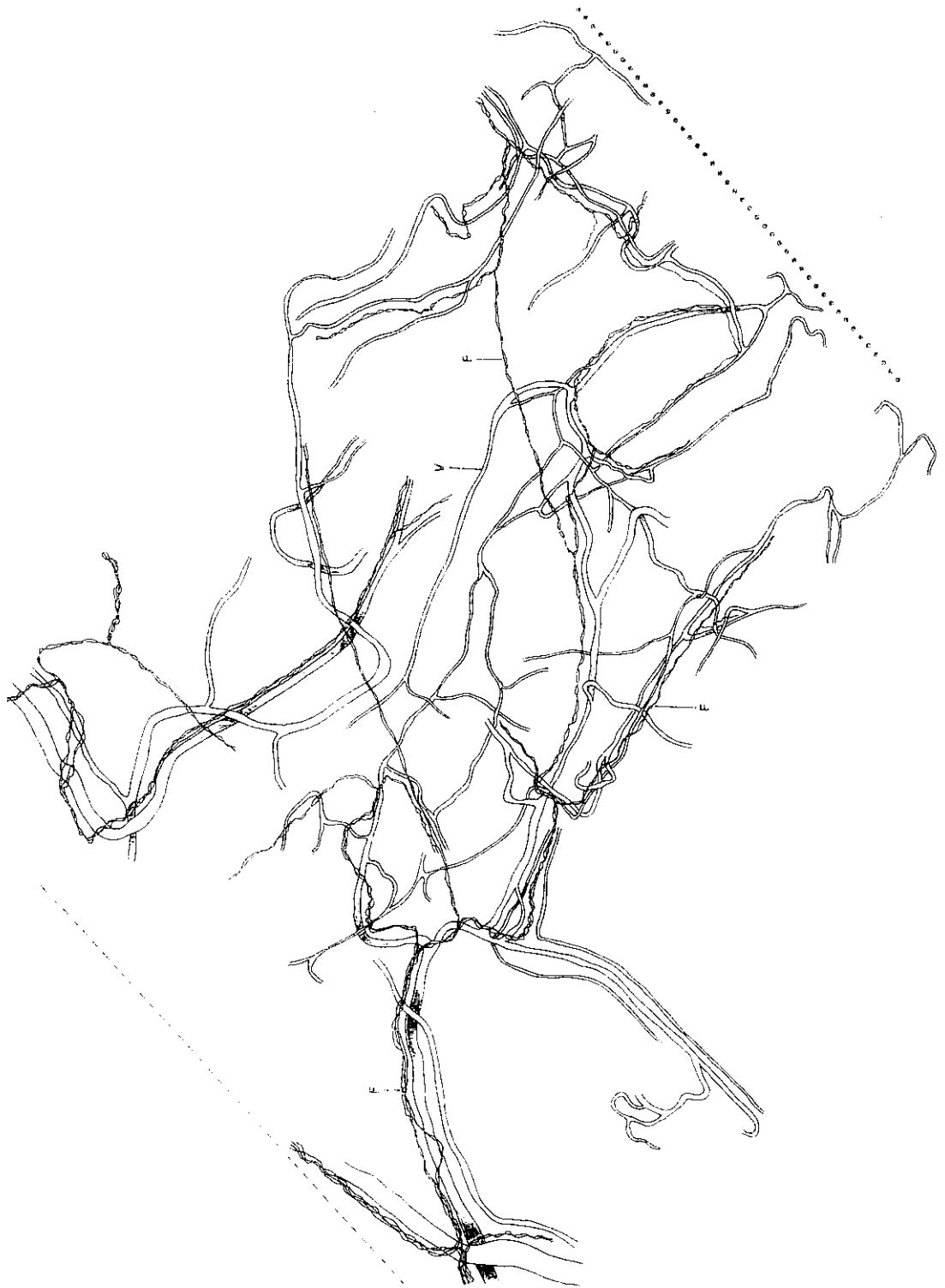
Seguidamente, y en una fase evolutiva más avanzada de las alteraciones morfológicas de la diabétes, se hace visible un cambio cuantitativo en relación al número de fibras que constituyen cada haz. Así, mientras en la normalidad y primeros estadios evolutivos de la diabétes podemos establecer que, cada haz de fibras está formada por 6-8 fibras, en su porción netamente bulbar, en fases más avanzadas del proceso diabético el número de fibras es menor. La red nerviosa es sensiblemente menos numerosas y más difícilmente objetivables por la impregnación argéntica.

Esta última etapa estaría precedida por una fase de fragmentación de las fibras, visibles en las láminas 14 a 16, en las que se aprecia como el haz de fibras está constituido por un menor número de ellas, así como que las que quedan visibles presentan solución de continuidad más o menos marcadas (Lámina 17).

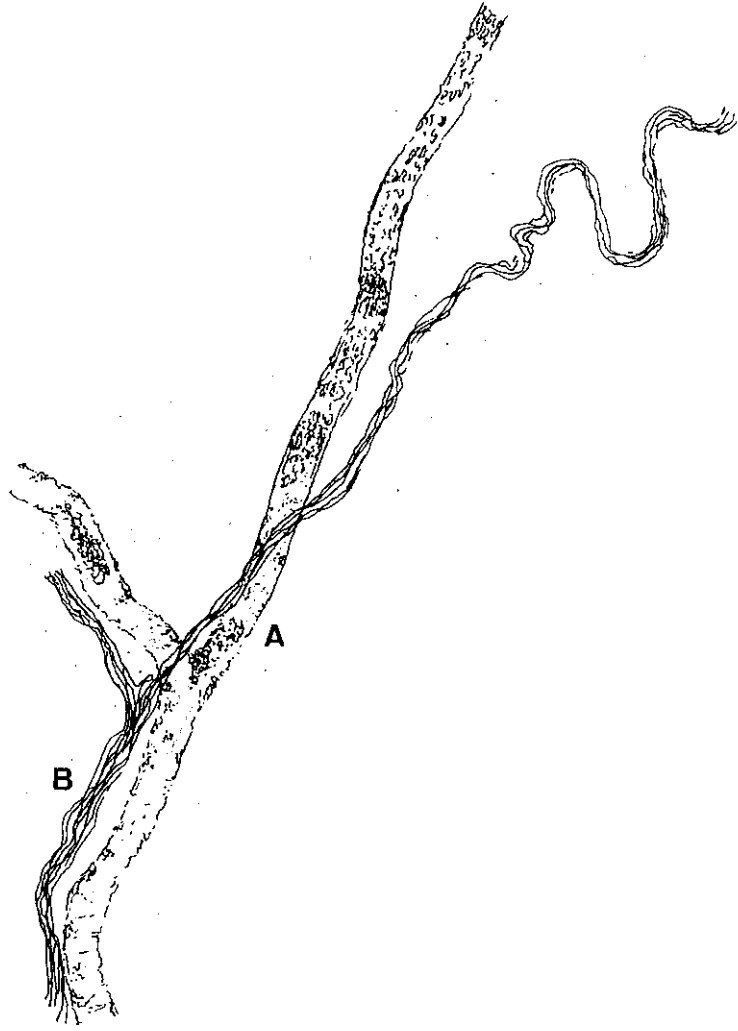
Como dato significativo se puede reseñar que éstas alteraciones neurológicas suelen coincidir con zonas vasculares igualmente alteradas morfológicamente.

## **FIGURAS**

**LAMINA N. 1. Dibujo realizado con cámara lúcida (x 100).  
Representación esquemática de la vascularización e inervación de la  
conjuntiva bulbar de un sujeto no diabético. La línea de puntos  
corresponde al limbo esclerocorneal; la línea de rayas discontinuas  
representa la continuación de la conjuntiva bulbar; (F) fibras  
nerviosas; (V) vasos.**

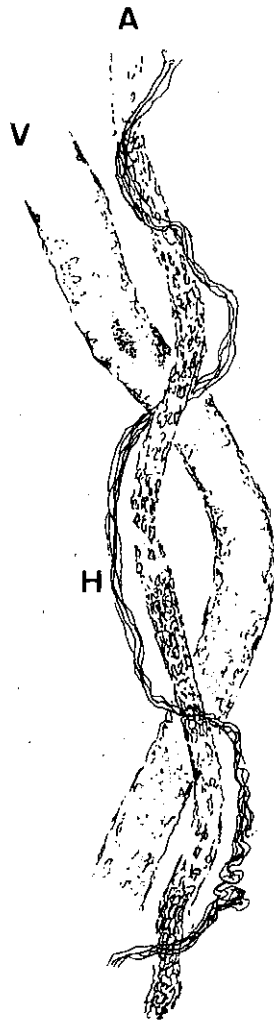


**LAMINA N. 2. Dibujo realizado con cámara lúcida (x400). Corte longitudinal de la biopsia conjuntival de un sujeto no diabético. (A) Vaso, con diámetro y recorrido uniforme; (B) haz de fibras, de morfología normal. Apreciese la relación entre ambos.**

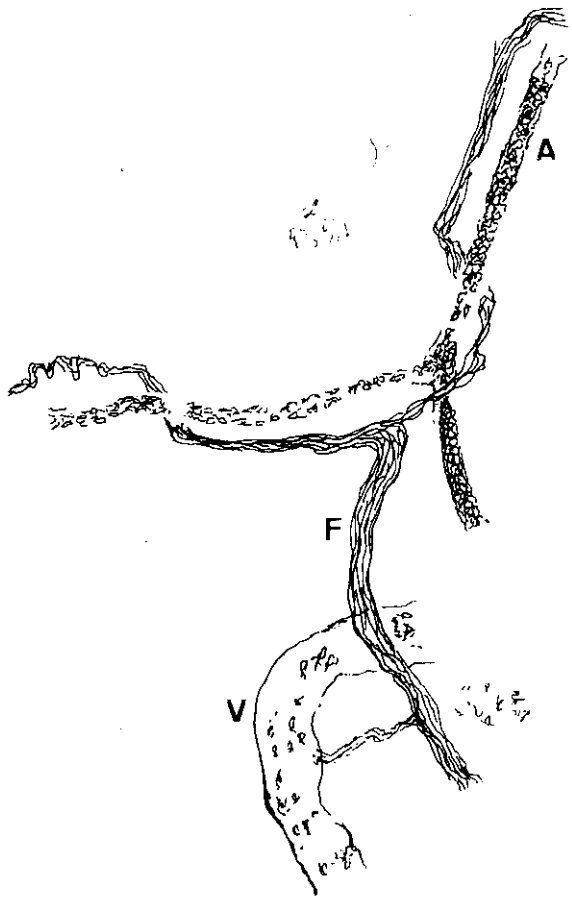




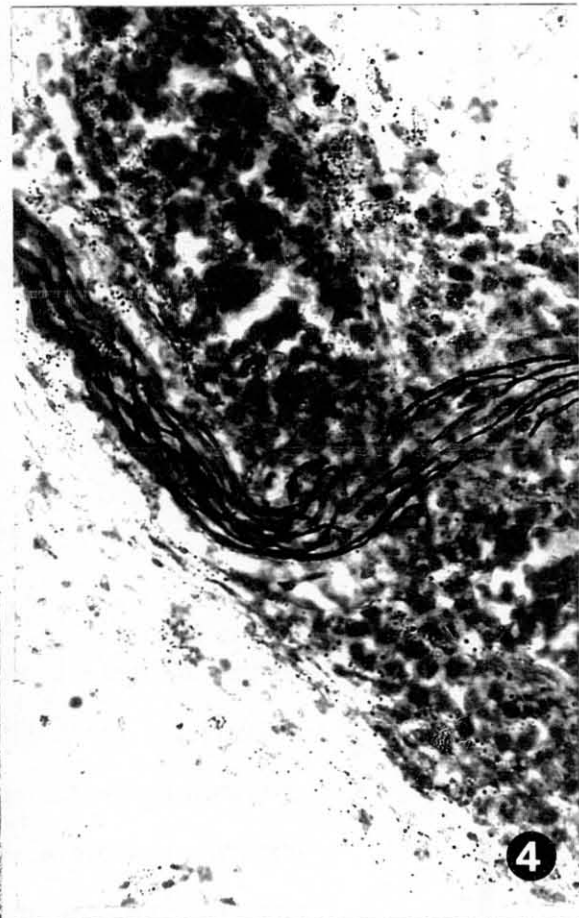
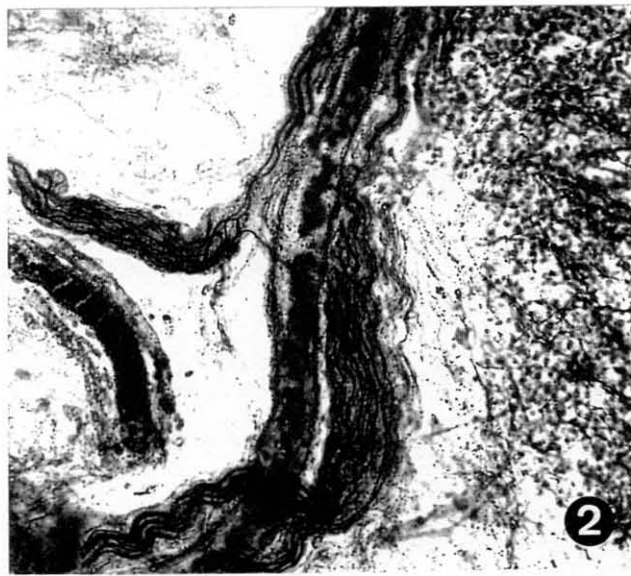
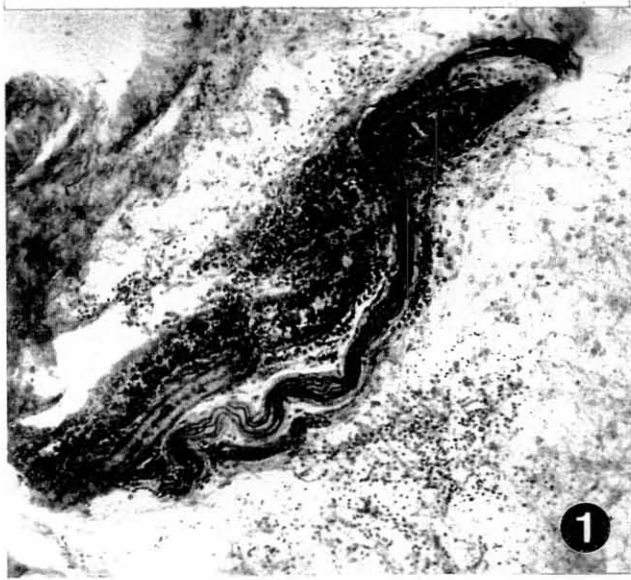
**LAMINA N. 3. Dibujo realizado con cámara lúcida (x400). Corte longitudinal de la biopsia conjuntival de un enfermo diabético, en estadio evolutivo precoz. Se aprecia un mayor grosor de la vénula (V) con respecto a la arteriola (A). En paralelo, con la misma trayectoria, (H) haz de fibras nerviosas.**



**LAMINA N. 4. Dibujo realizado con cámara lúcida (x200).  
Corresponde a la preparación de una biopsia conjuntival de un  
enfermo con diabétes de poco tiempo de evolución. Se aprecia la  
alteración morfológica de los vasos, con dilatación venular (V) y  
constricción arteriolar (A). Las fibras nerviosas (F) aparecen en un  
estadio pre-morfopatológico.**

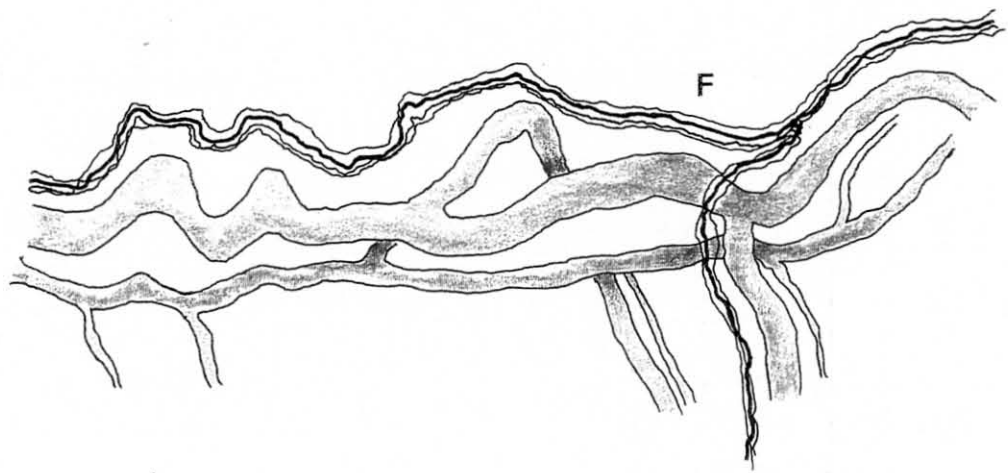


**LAMINA N. 5. Porción estromal de conjuntiva bulbar correspondiente a un enfermo diabético en estadio inicial de las alteraciones morfológicas. Las Fig. 1 a 3, ofrecen un imagen de conjunto de las relaciones vasos-haz de fibras nerviosas; las fibras se observan más flexuosas y ligeramente engrosadas; los vasos presentan una marcada dilatación, apreciándose alteraciones circulatorias (microtrombos y estasis vascular). (Fig. 1, x100; fig. 2, x200; fig. 3,x200). En las Fig. 4 y 5, se aprecia con mayor detalle el engrosamiento de las fibras nerviosas, así como las alteraciones circulatorias en los vasos. (Fig. 4, x400; fig. 5, x400).**



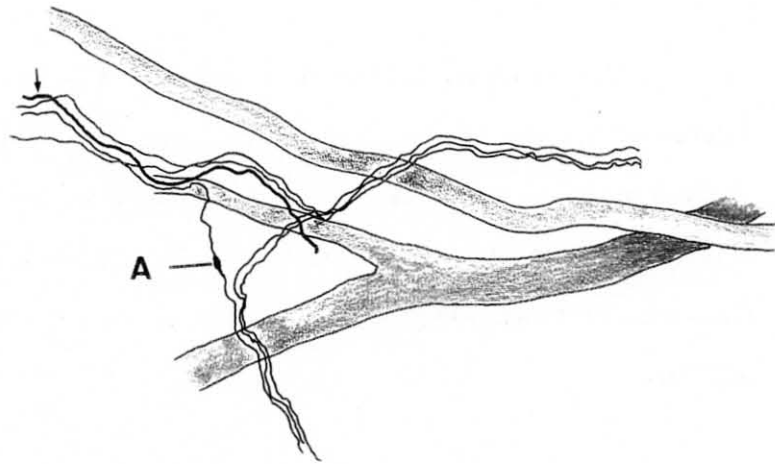
**LAMINA N. 6. Dibujo realizado con cámara lúcida (x200).**

**Corresponde a un estadio evolucionado de la diabétes. Se aprecia una clara alteración morfológica de las fibras nerviosas (F); el proceso degenerativo, característicamente, no afecta uniformemente a todas las fibras; suele ser la fibra central del haz la que primero presenta el proceso de edematización.**

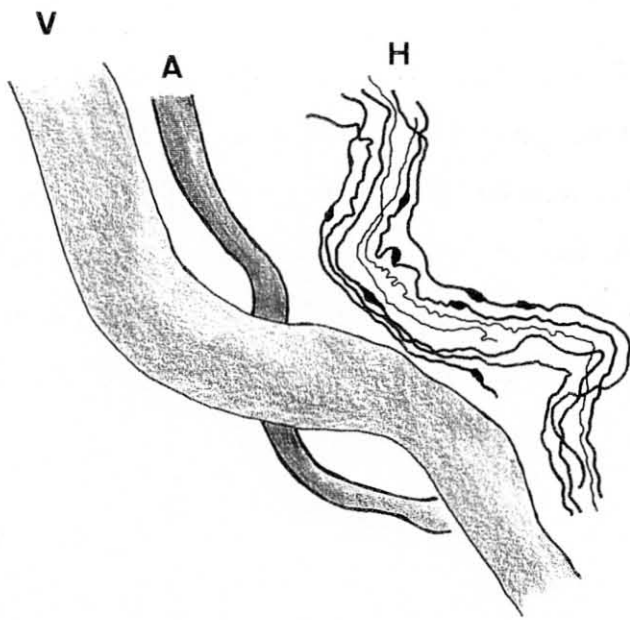




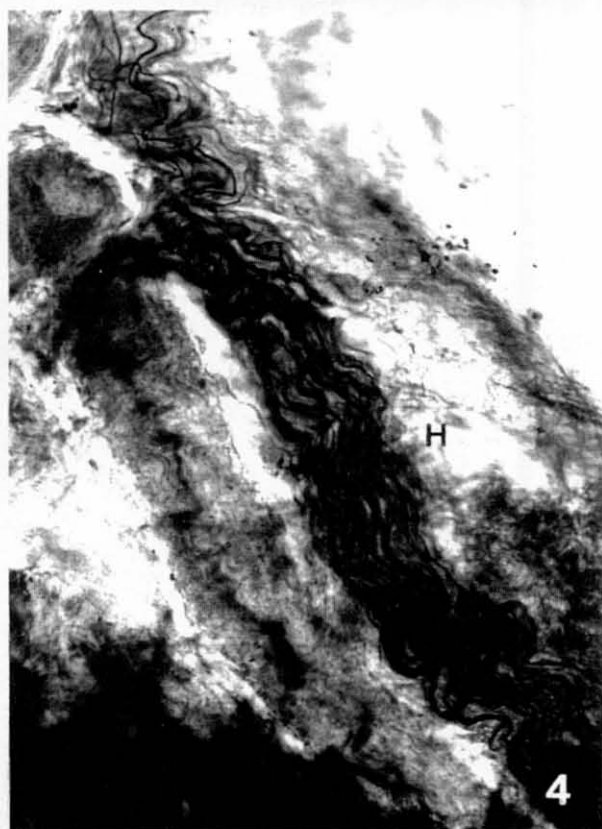
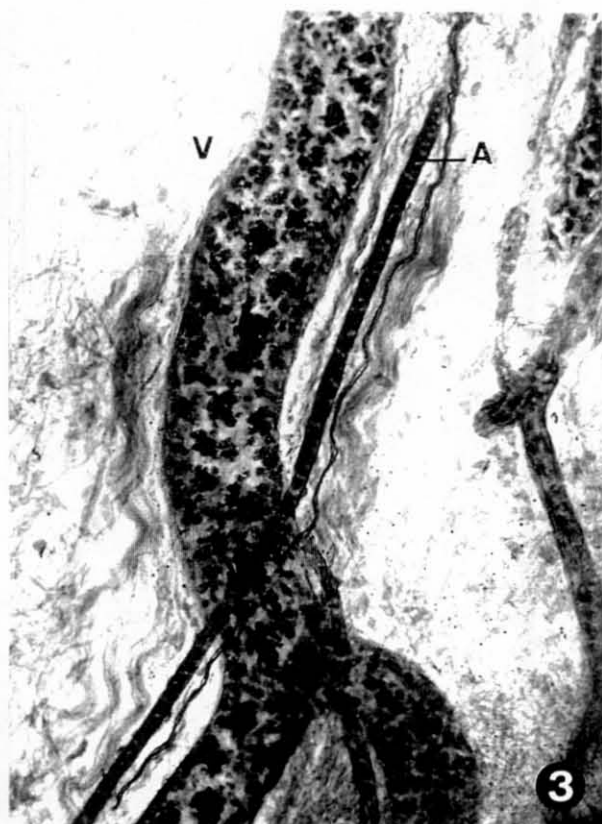
**LAMINA N. 7. Dibujo realizado con cámara lúcida (x400).  
Corresponde a una diabétes descompensada de poco tiempo de  
evolución. Se aprecian distintos estadios de la alteración  
morfológica de las fibras nerviosas: (A) engrosamientos saculares;  
fibra uniformemente engrosada (flecha); así como otras de morfología  
normal.**



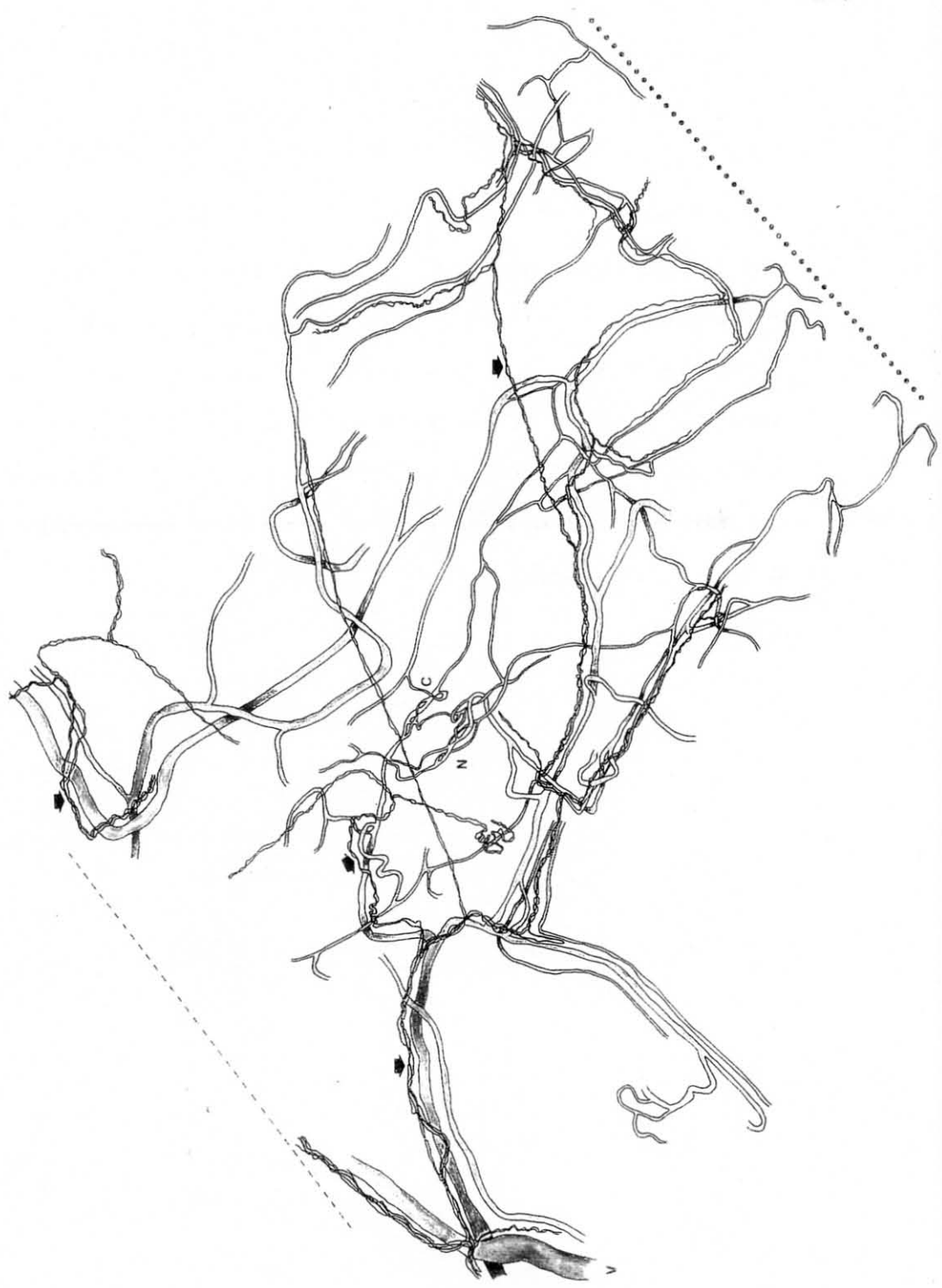
**LAMINA N. 8. Dibujo realizado con cámara lúcida (x400).  
Corresponde a una preparación conjuntival de un enfermo diabético de  
largo tiempo de evolución, previamente intervenido por complicaciones  
retinianas de la diabétes. Se aprecia una marcada afectación vascular:  
constricción arteriolar (A) y dilatación venular (V). El haz de fibras  
presenta alteraciones degenerativas en diversos estadios evolutivos (H).**



**LAMINA N. 9. Conjuntiva bulbar: estroma, de diabétes de corta evolución. Pone de manifiesto las alteraciones morfológicas vasculares y su relación con las que tienen lugar en las fibras nerviosas acompañantes. Fig. 1(x100), muestra una avanzada evolución en la alteración vascular (marcada constricción arteriolar, A), y una etapa inicial de la degeneración neurológica (F). Fig. 2(x200), se aprecia claramente la alteración vascular así como la circulatorias (microtrombos, T). Fig. 3(x400), aparece muy evidente la diferencia de diámetro entre la vénula (V) y la arteriola (A), como resultado del proceso degenerativo. Fig. 4(x400), representa la imagen de un haz de fibras en proceso de degeneración, en sus diferentes estadios (H).**



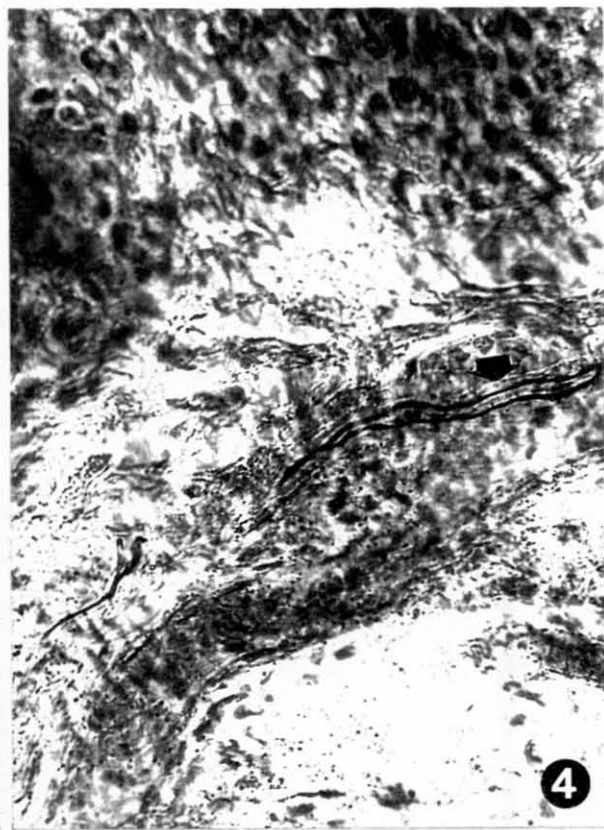
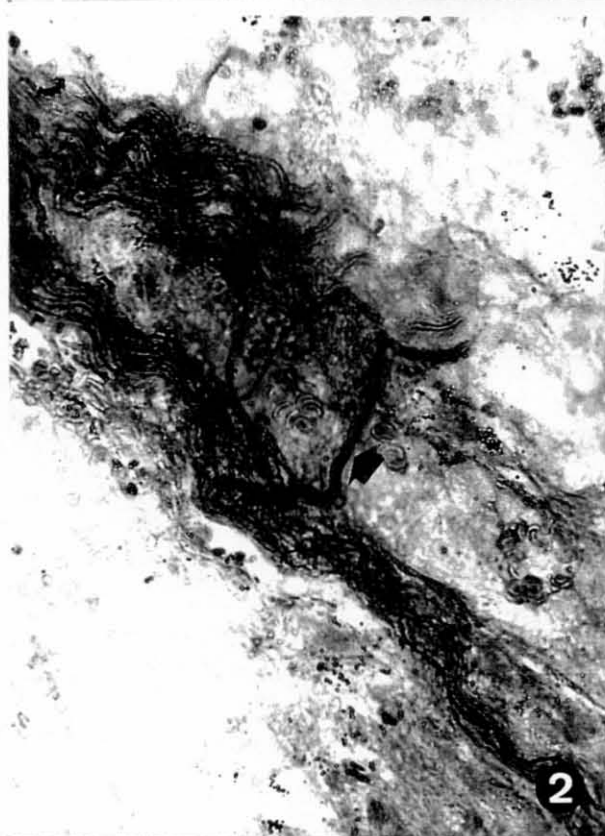
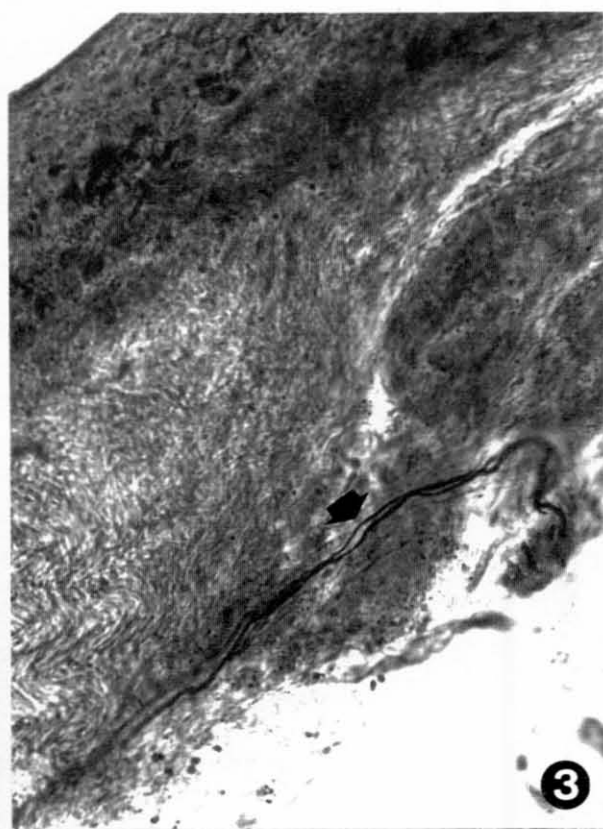
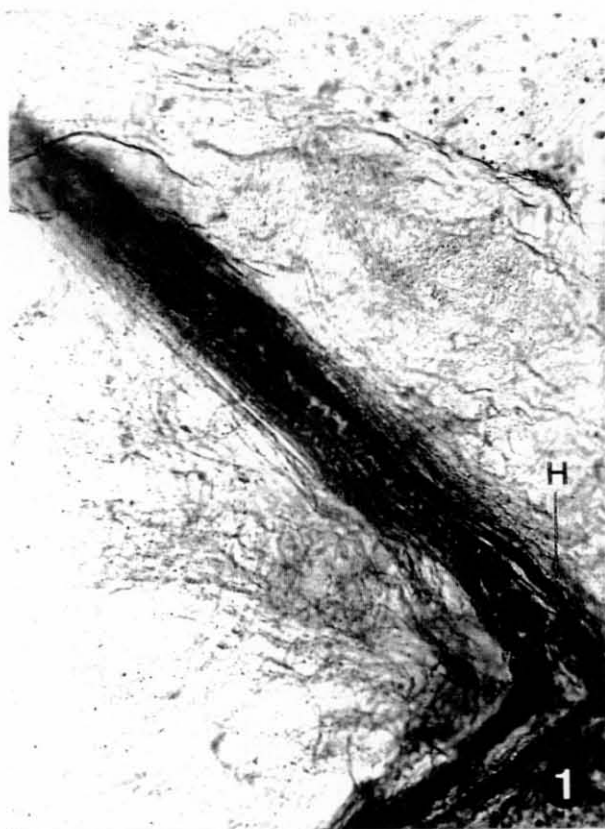
**LAMINA N. 10. Dibujo realizada con cámara lúcida (x100). Representación esquemática de la vascularización e inervación de la conjuntiva bulbar de un enfermo diabético, de poco tiempo de evolución y altas cifras de hiperglucemia. Línea de puntos corresponde al limbo esclerocorneal; línea de rayas discontinuas, representa la continuación de la conjuntiva bulbar; se aprecian dilataciones marcadas de las vénulas (V) y estrechamiento más generalizado de las arteriolas con inicio del proceso de neovascularización (N) y comunicaciones arteriovenosas (C). Las fibras nerviosas aparecen en diferente estadio de degeneración (flecha).**







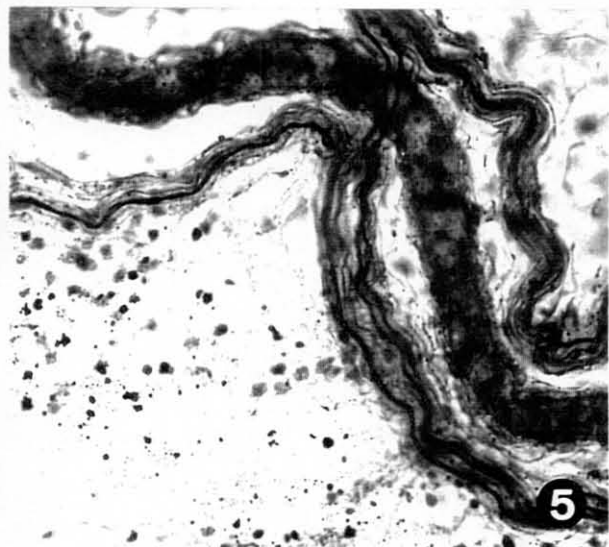
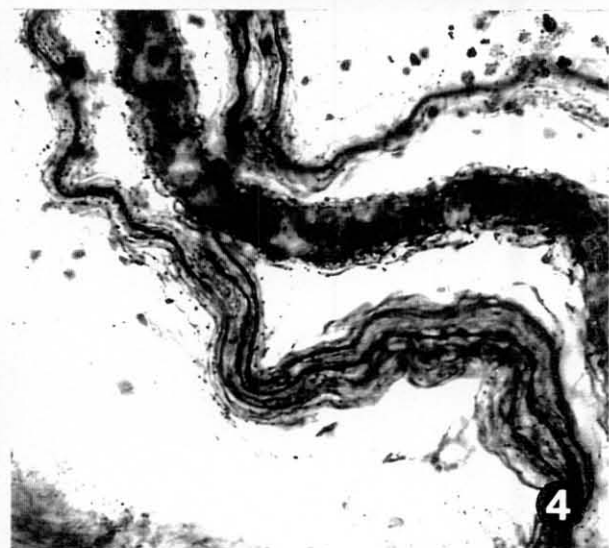
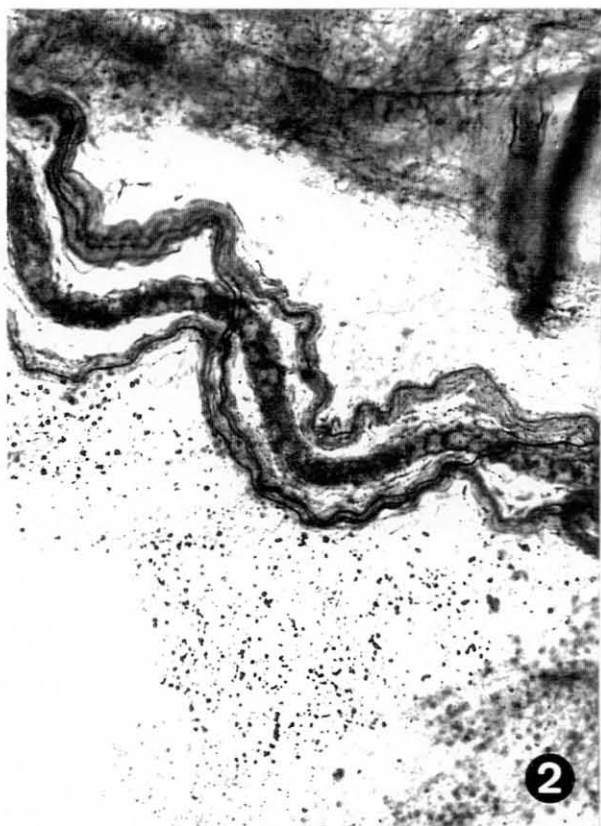
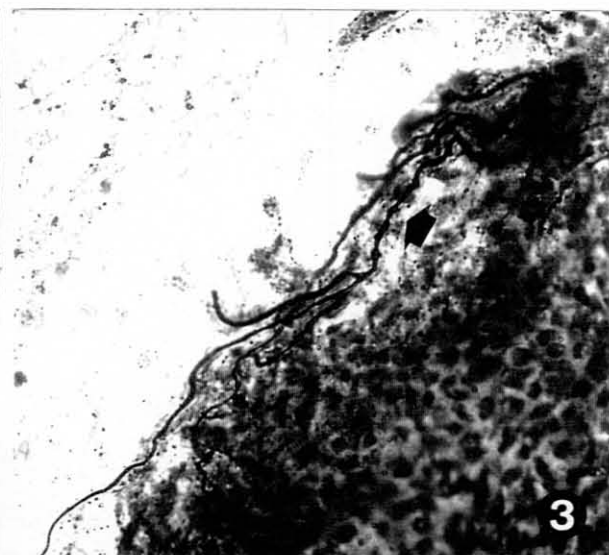
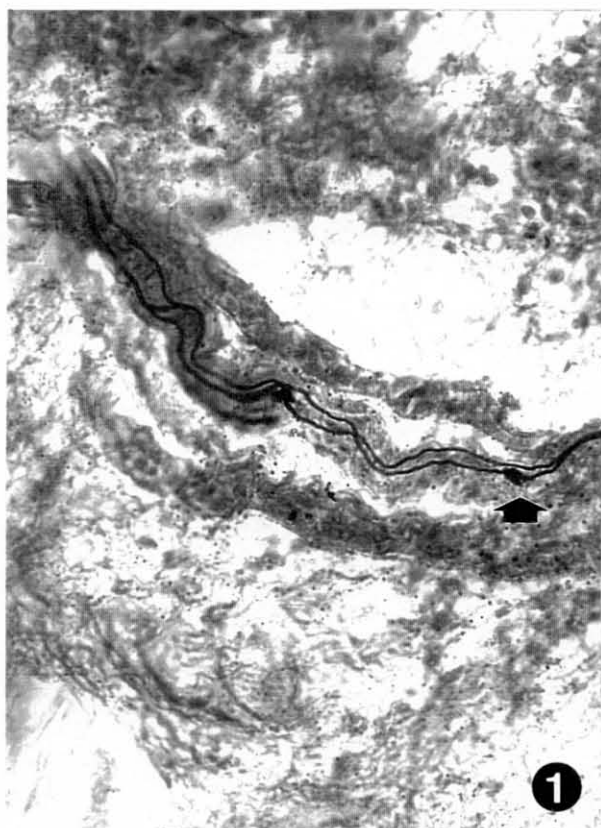
**LAMINA N. 11. Conjuntiva bulbar de enfermo diabético en estadio de avanzada alteración morfológica. Fig. 1(x200), se aprecia una menor cantidad de fibras en el haz (H), aunque sin perder aún su relación con los vasos. Fig. 2(x200), haz de fibras en claro proceso de degeneración; fibra nerviosa evidentemente engrosada (flecha). Fig. 3(x400) y fig. 4(x400), representan de forma evidente la marcada disminución de fibras debido al proceso degenerativo (flecha).**



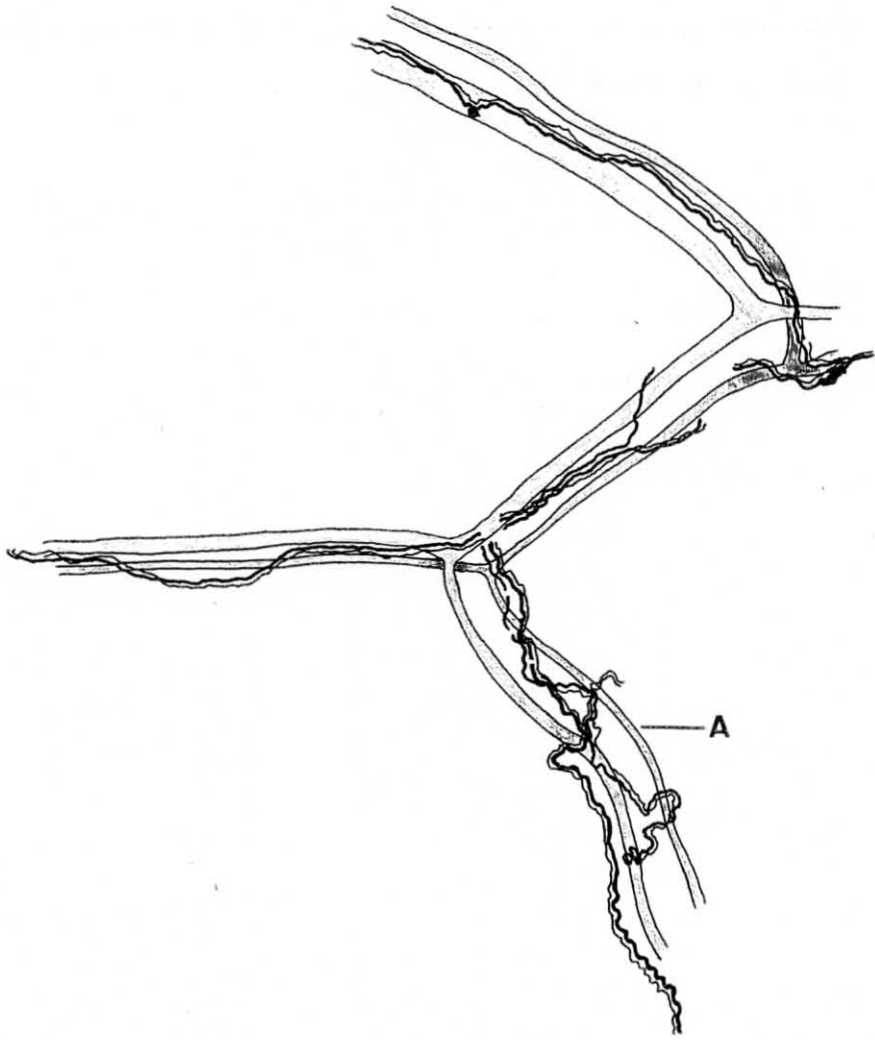
**LAMINA N. 12. Dibujo realizado con cámara lúcida (x400).  
Corresponde a la preparación de la conjuntiva de un enfermo diabético de larga evolución. Se hace manifiesta la progresiva degeneración de las fibras así como la desestructuración del haz . Las fibras aparecen en diferentes estadios evolutivos de degeneración: Engrosamientos saculares (A) y uniformes (B), así como soluciones de continuidad en el recorrido de algunas fibras.**



**LAMINA N. 13. Conjuntiva bulbar de enfermo diabético de largo tiempo de evolución y avanzadas alteraciones morfológicas de las fibras nerviosas y de los vasos. Las fibras aparecen marcadamente engrosadas y en menor número. Los engrosamiento saculares (flechas) dan una imagen de "arrosamiento" .(Fig. 1, x200; fig. 2, x200; fig. 3, x400; fig. 4, x400; fig. 5, x400).**



**LAMINA N. 14. Dibujo realizado con cámara lúcida (x200).  
Corresponde a una preparación de la conjuntiva de un diabético de  
larga evolución y avanzadas alteraciones morfológicas. Se aprecia  
una marcada disminución del calibre de las arteriolas (A) y un  
avanzado grado de degeneración neurológica con evidentes imágenes de  
fragmentación o rotura de las fibras.**

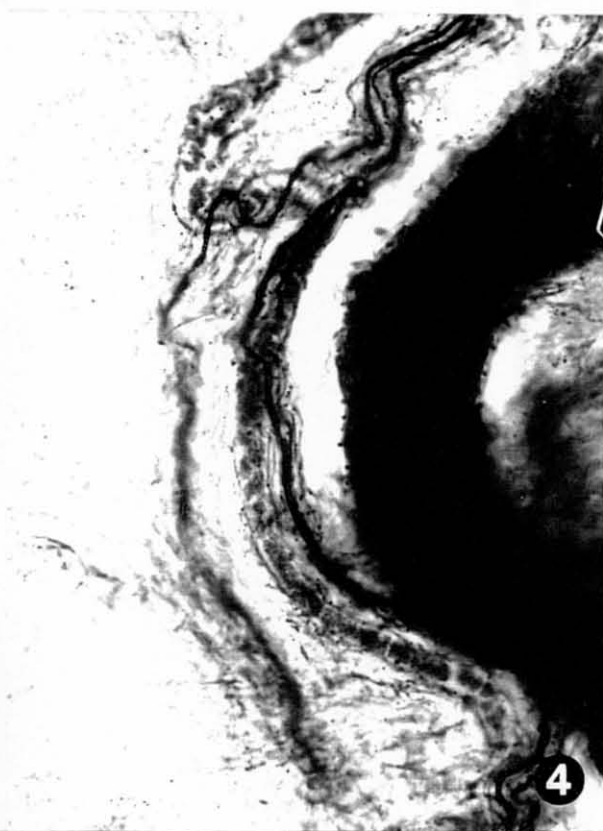
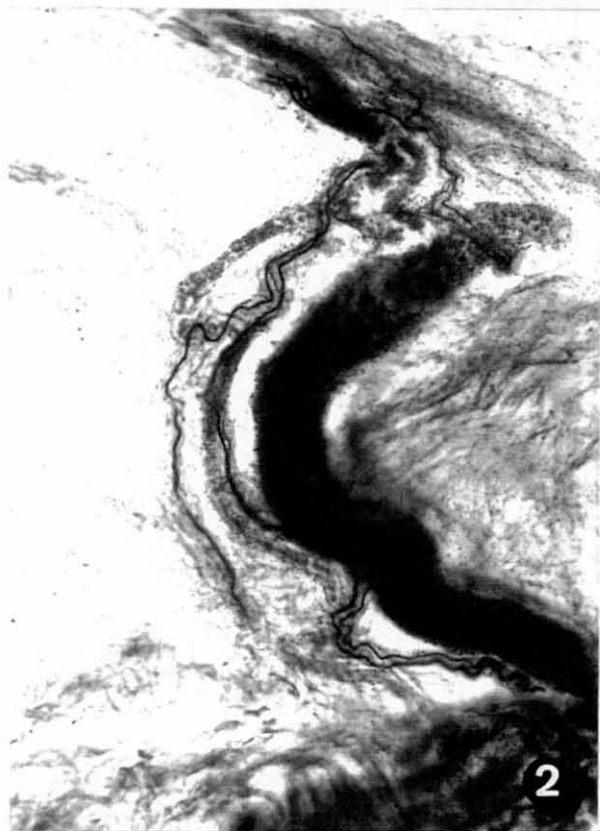
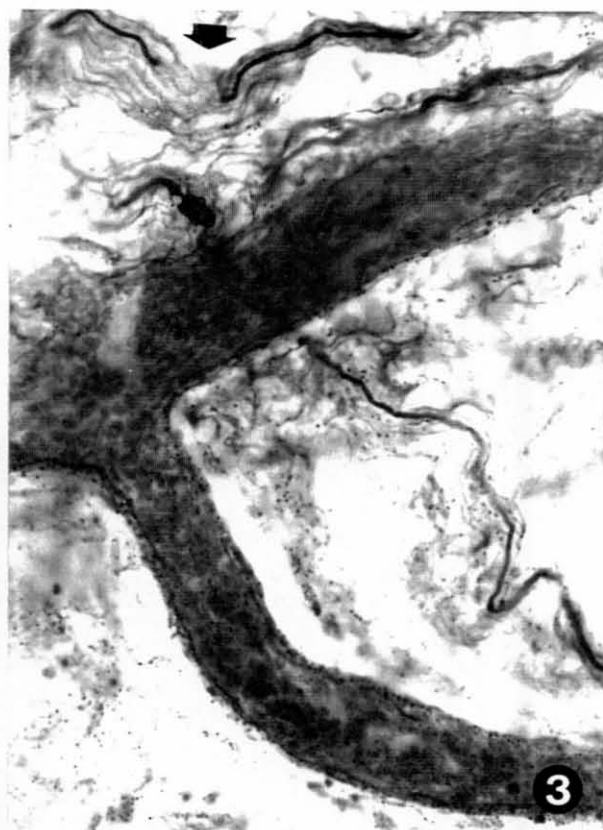
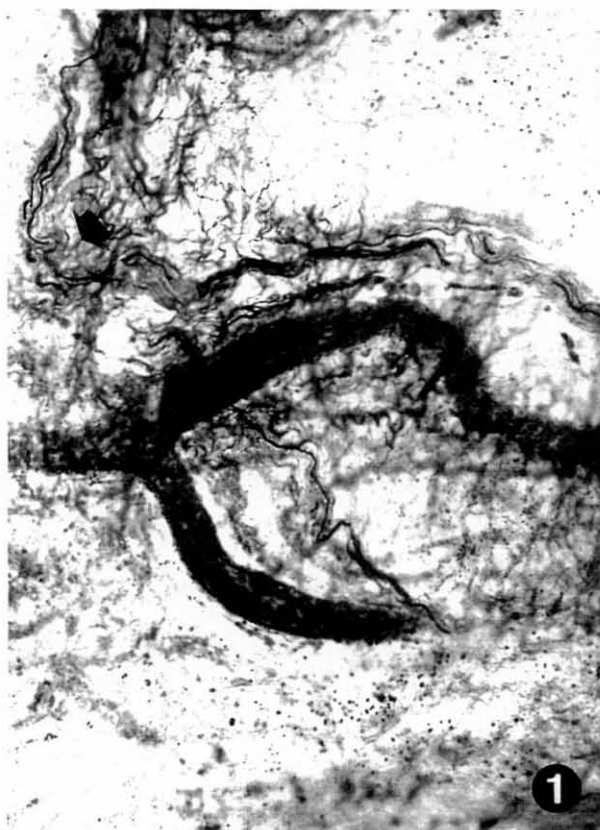




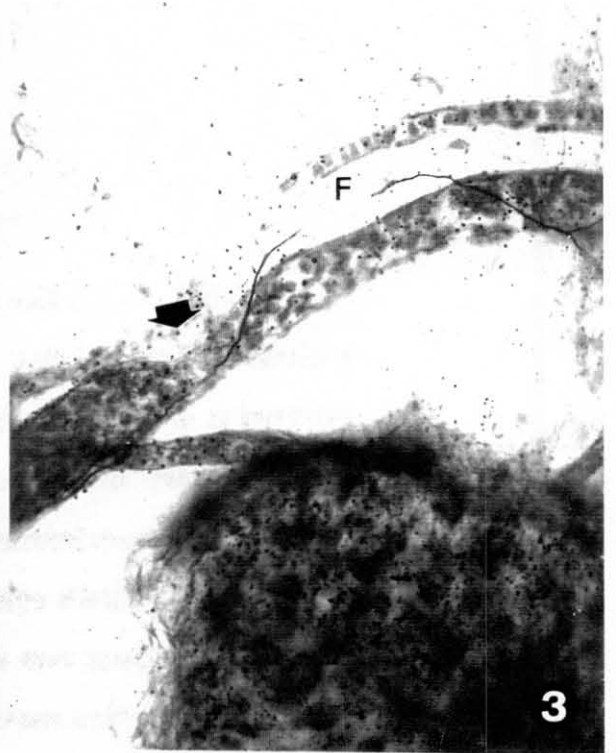
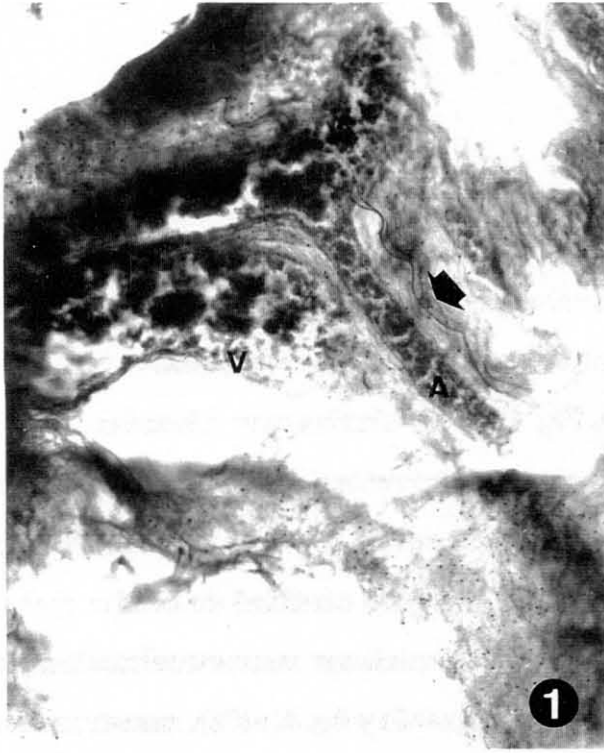
**LAMINA N. 15. Dibujo realizado con cámara lúcida (x200).  
Representa una imagen de la preparación de una conjuntiva de un  
enfermo diabético de larga evolución de la enfermedad. Las  
alteraciones morfológicas son bien evidentes. Es significativo la  
general correlación entre las alteraciones vasculares y las neurológicas.**



**LAMINA N. 16. Conjuntiva bulbar de enfermo diabético de larga evolución y marcadas alteraciones morfológicas. Las figs. 1(x200) y 3(x400), muestran con detalle la marcada degeneración de las fibras nerviosas, fragmentación (flecha) y su correlación focal con importantes alteraciones vasculares. Las figs. 2(x200) y 4(x400), muestran otra imagen de ésta degeneración antes mencionada.**



**LAMINA N. 17. Conjuntiva bulbar de en fermo diabético de larga evolución de su diabétes. Aparecen alteraciones morfológicas muy avanzadas, casi terminales. Fig. 1(x200): vénulas muy dilatadas (V) con microtrombos; arteriolas muy disminuidas de calibre (A) con alteraciones microcirculatorias; componente nervioso muy disminuido (flecha). Fig. 2(x200): epitelio (E) con gran cantidad de células globo; vasos subepiteliales con evidentes alteraciones microcirculatorias; no se aprecia estructura nerviosa. Fig. 3(x400) y fig. 4(x400), muestran una casi total degeneración de las fibras nerviosas (F).**



**DISCUSSION.**

La existencia de alteraciones morfológicas en diversos tejidos del organismo, y concretamente a nivel ocular, en el curso evolutivo de la diabetes, es de sobra conocido, tanto por su frecuencia como por sus consecuencias clínicas.

En éste trabajo hemos estudiado un total de 40 diabéticos, con una distribución, según el tipo de diabetes, como se indica en la tabla I.

Como se observa en la Tabla II y III, en nuestro estudio, la mayor parte de los casos aparecen en personas de edad comprendida entre 60 y 70 años y con un tiempo de evolución, desde el diagnóstico de la enfermedad, de 1 a 10 años.

Creemos que es un número de pruebas suficientemente significativo como para poder confirmar las características de las alteraciones morfológicas que tienen lugar, a nivel conjuntival, durante la evolución de la diabetes mellitus.

Nuestros resultados, por una parte, no hacen sino completar, mediante un estudio histopatológico, los hallazgos publicados previamente por otros autores (DITZEL, 1957, 60), obtenidos por técnicas angiográficas, de las alteraciones morfológicas que tienen lugar en los vasos de la conjuntiva bulbar de enfermos diabéticos. Aportando, por otra parte,



**TABLA I:**

*Número de diabéticos estudiados según tipo de diabetes.*

(N = 40).

<i>Diabetes tipo I.....</i>	<i>5</i>
<i>Diabetes tipo II.....</i>	<i>30</i>
<i>Diabetes gestacional.....</i>	<i>5</i>

---

---

**TABLA II:**

*Distribución de la duración de la diabetes según la edad.*

(N = 40).

<i>EDAD</i>	<i>DURACION DE LA DIABETES (AÑOS)</i>
20-30.....	2 (5%).
30-40.....	4 (10%).
40-50.....	4 (10%).
50-60.....	6 (15%).
60-70.....	17 (42,5%).
70-80.....	5 (12,5%).
80-90.....	2 (5%).

---

---

**TABLA III:**

*Relación entre tipo de diabetes y tiempo de evolución.*

(N=35).

<i>EVOLUCION</i>	<i>TIPO de DIABETES</i>	<i>N. de CASOS</i>
Menos de 5 años .....	I .....	11 (31,2%)
5-10 años .....	II .....	12 (34%)
10-15 años .....	II .....	1 (2,8%)
15- 20 años .....	II.....	3 (8,4%)
	..... I.....	1 (2,8%)
20-25 años .....	II.....	2 (5,6%)
	..... I.....	3 (8,4%)
Más de 25 años .....	II.....	1 (2,8%)
	..... I.....	1 (2,8%)

---

---

nuevos datos en relación con las alteraciones morfológicas de las terminaciones nerviosas de la conjuntiva bulbar.

En relación a las lesiones vasculares es conocido que, de 3 a 5 años del comienzo de la enfermedad, la mayoría de los diabéticos desarrollan éste tipo de lesiones, principalmente aneurismas y aumento de la permeabilidad.

Hemos podido comprobar, morfológicamente, los cambios ya descritos por Ditzel mediante angiografía, según lo cual en relación con el grado y la duración de la diabetes se observan varios grados de alteraciones en el lecho vascular. Haciéndose, la presencia de alteraciones vasculares, más frecuente a medida que aumenta la duración de la diabetes, y afectando progresivamente tanto a vénulas, como arteriolas precapilares y capilares. Pudiéndose pues hablar de microangiopatía diabética.

Esta microangiopatía tendría, como consecuencias más inmediatas, la oclusión microvascular y la extravasación hemática o hemorragias, que darían lugar a la formación de unos focos de hipoxia e isquemia tisular, que constituirían la base sobre la que, actualmente, asienta la patogenia de la teoría sobre la vasculopatía diabética. Todo lo cual daría lugar, en último término, a la formación de microaneurismas y al proceso de neovascularización (DITZEL, 1957).

Cuando la microangiopatía, y su principal determinante, la hipoxia hística, inciden sobre el árbol vascular sano del diabético joven, en el cual aún no asienta la arteriosclerosis, la respuesta es una vascularización precoz e intensa.

En cambio, cuando la microangiopatía incide sobre el árbol vascular de un diabético adulto, ya con cierto grado de esclerosis, su evolución suele ser más lenta, y alrededor de los focos de hipoxia aparecen microaneurismas, hemorragias y, más tardíamente, los neovasos.

Pero aunque éstos esquemas basados en el papel de hipoxia, defendidos por muchos investigadores como ASHTON (1.970), PATZ (1.984) y más recientemente por ISEMBERG (1.986), se apoyan en investigaciones tanto en el plano experimental como en la clínica humana, y tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, en los que la isquemia es la lesión básica de la neovascularización, el mecanismo patogénico sigue siendo aún oscuro y complejo.

Sin embargo, no deja de ser muy significativo el estudio realizado por ISEMBERG en 1.986, la medición de la tensión conjuntival ( $pO_2$ ) en pacientes diabéticos, con diferentes estadios evolutivos de complicaciones diabéticas, estableciendo que ésta  $pO_2$  es progresivamente menor a medida que los enfermos presentaban

mayores complicaciones oculares diabéticas, tales como retinopatía diabética no proliferativa, R. D. proliferativa y finalmente rubeosis del iris.

En nuestro estudio, las alteraciones morfológicas más importante que encontramos es la neuropatía.

Los cambios neuropáticos relacionados con la diabetes son extremadamente variables.

La neuropatía diabética posiblemente sea la complicación más frecuente en la diabetes, pudiendo ser, cualquiera de los síndromes neuropáticos, la manifestación clínica inicial. Constituyendo junto a la micro y macroangiopatía las causas de una mayor mortalidad en la población diabética.

En los casos estudiados, la neuropatía diabética está relacionada con los años de evolución de la enfermedad. Todos los diabéticos tienen secuelas neuropáticas, demostrables después de varios años de enfermedad.

Se ha demostrado una disminución de la velocidad de conducción nerviosas en relación con la hiperglucemia (PIETRI et al., 1.980; PORTE et al., 1.981 ). Se ha relacionado esto con un mejor o peor

control de la diabetes; también se han involucrado factores genéticos que podrían influir en la susceptibilidad de los pacientes diabéticos al desarrollo de una neuropatía (McLAREN et al., 1977 ). Aunque no es del todo concluyente (BOUTON, A. J. M. Y WARD, J. M., 1984).

Las bases metabólicas de la neuropatía no han sido establecidas aún, pero se han propuesto diversas hipótesis. Entre ellas se propone que cantidades excesivas de sorbitol e inadecuadas de inositol (productos secundarios del metabolismo de la glucosa) se acumula en las células nerviosas.

La edad parece ser un factor importante, ya que la neuropatía ocurre más frecuentemente en los diabéticos de mediana edad y no necesariamente se relaciona con la severidad de la diabetes y/o deficiencia de insulina.

Más recientemente las principales teorías acerca de la etiología de la neuropatía diabética se basan en alteraciones vasculares y en alteraciones metabólicas a nivel del nervio. La primera teoría propone que algunos casos de neuropatía diabética, particularmente de mononeuritis, se atribuyen a la microangiopatía de los "vasa nervorum", ya que realmente se han encontrado oclusiones vasculares e infartos en algunos de éstos nervios . De cualquier forma no resulta del todo concluyente. La microangiopatía, en éste caso, sería tan sólo un

fenómeno concomitante a la neuropatía que, sin embargo, podría contribuir al establecimiento de una neuropatía crónica.

La segunda teoría, o metabólica, es hoy la más aceptada. Se considera que las anormalidades metabólicas precoces, más que los propios cambios vasculares, serían la causa de la neuropatía diabética. La base para ésta teoría reside en que el tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales ocasiona una mejoría general de la función nerviosa, aunque, ciertamente, no una recuperación completa. Estos hallazgos apoyan el hecho de que la disfunción nerviosa precoz y reversible está causada por alteraciones metabólicas dentro del nervio, que preceden a los cambios estructurales ( WINEGRAND et al., 1.983 ). Estas alteraciones metabólicas intraneurales pueden estar localizadas en las células de Schwann y/o en los axones.

De ésta forma, como anteriormente mencionamos, una situación de hiperglucemia daría lugar a una gran acumulación de sorbitol dentro de las células de Schwann, la cual, por su efecto osmótico, daría lugar a edematización que conduciría finalmente a la muerte celular y consecuentemente a la desmielinización secundaria (GABBAY et al., 1.973 ).

Pero éste mecanismo patogénico no es del todo concluyente como se ha podido observar en el estudio del N. ciático de ratas diabéticas.



Así pues, ésta teoría basada en la desmielinización y anomalías de las células de Schwann, en la neuropatía diabética, se consideran secundarias a una disfunción axonal y no como una lesión primaria.

Este origen axonal de la neuropatía diabética (FINEGOLD, 1.983; JACOBSEN, 1.976) se basa en: las anomalías de transporte axonal y las alteraciones del metabolismo del mioinositol. El transporte axonal estaría constituido por un movimiento ortógrado, desde los cuerpos neuronales hasta la perifería, y otro retrógrado, en sentido contrario. Ambos se encuentran alterados en la neuropatía (SIDENIUS, 1.980, 81 y 82).

De forma que en un intento de correlacionar todos éstos cambios en un modelo evolutivo de axonopatía diabética: en primer lugar, estimulación o inhibición del transporte axonal retrógrado; en segundo lugar, alteraciones de la síntesis proteica a nivel del cuerpo celular; y en tercer lugar, cambios en la estructura y función de la célula nerviosa. Es decir, que la neuropatía diabética sería una neuropatía de muerte retrógrada en la cual la parte más distal de la neurona se afecta prematuramente (SIDENIUS, 1.981).

En cuanto a la alteración del metabolismo del mioinositol, las altas concentraciones de glucosa, pero no de insulina, inhiben de forma activa

el transporte del mioinositol hacia el axon ( GREENE, 1.984 ). De forma que, experimentalmente, se ha comprobado como la administración de mioinositol oral revierte los efectos del transporte axonal.

La alteración morfológica más aparente de los nervios periféricos es el engrosamiento o edematización, seguido de una progresiva fragmentación o rotura segmentaria de éstos nervios, para finalmente quedar destruidos totalmente y desaparecer.

La base de todo éste proceso degenerativo de los nervios parece estar en la desmielinización segmentaria del nervio. Demostrado experimentalmente en ratas diabéticas por JACOBSEN en 1.976. No se conoce con seguridad si ocurre primero la degeneración del axón, o la mielina en la célula de Schwann, y no se han demostrado en humano. Objetivo que en la actualidad estamos desarrollando en un análisis continuado de éste estudio con microscopía electrónica de transmisión e inmunohistoquímica.

En definitiva, todo parece indicar, según las teorías descritas, que el cambio fundamental es la alteración de la membrana, posiblemente por disminución del mioinositol. En un primer momento los cambios serían funcionales y reversibles, traduciendo electrofisiológicamente por una disminución de la velocidad de conducción. En estadios más avanzados,

cambios estructurales a nivel del axon y la desmielinización secundaria harían, en la mayoría de los casos, irreversible la lesión. Factores agravantes podrían ser la propia microangiopatía y la presencia de edema endoneural.

## **CONCLUSIONES**

1.- La biopsia de conjuntiva bulbar del cuadrante superior interno nos han permitido obtener datos sobre las alteraciones morfológicas que se pueden hallar en los diferentes tipos de tejidos que constituyen esta región ocular, en el status diabeticus.

2.- Nuestros resultados completan, histopatológicamente, los hallazgos publicados previamente por otros autores (DITZEL, 1957), obtenidos por técnicas angiográficas, de las alteraciones morfológicas que tienen lugar en los vasos de la conjuntiva bulbar de enfermos diabéticos.

3.- Hemos podido establecer una secuencia evolutiva de las alteraciones morfológicas que han sido relacionadas con el tipo de diabetes (I y II), su tiempo de evolución y la edad del enfermo. En base a la similitud morfológica de sus componentes vasculares y neurales durante la degeneración histológica de la conjuntiva. Estableciendo cuatro fases:

3-A).- Estado Diabético sin lesiones. En la que no son visibles alteraciones cualitativas ni cuantitativas neurales y vasculares.

3-B).- Estado Diabéticos sin lesiones neurales y sí vasculares. En relación con el progreso del proceso diabético, los vasos van presentando mayores alteraciones cualitativas haciéndose más sinuosos y tortuosos en su recorrido con pronunciados engrosamientos.

**3-C).**- Estado Diabetico con lesiones especificas neurales. Las alt. morfopatologicas de laas fibras neurales no se encuentran en un mismo estadio o etapa evolutiva, pudiendo aparecer, dentro de un mismo haz fibras edematizadas y con modificaciones sacciformes y otras con un grosor y estructura normal. Continuando el haz de fibras con su unidad estructural.

**3-D).**- Estado Diabetico con lesiones de degeneración neural. En fases evolutivas más avanzadas de la diabetes se hacen visibles cambios cuantitativos y cualitativos de las fibras neurales, existiendo un menor número de fibras e imagenes de fragmentación de las mismas. Alteraciones neurologicas que coinciden con zonas vasculares igualmente alteradas morfopatologicamente.

**BIBLIOGRAFIA.**

ADDISSON, D. J., GARNER, A. and ASHTON, N., 1970. *Brit. Med. J.*, 1: 264.

AGUILAR RODRIGUEZ, 1984. I. Aspectos sociales(I). *Trib. Med.*; 1.049: 5-6.

AGUILAR RODRIGUEZ, 1984. I. Aspectos sociales(II). *Trib. Med.*; 1.050: 5-6.

AMPRINO, R., 1955. Aspectos funcionales de la inervación de los vasos sanguíneos. *Minerva Cardiológica Europea*. Tomo V, N. 3.

ASHTON, N., 1963. Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and the retinopathy. *Diabetes*, 12: 293-300.

AUCHÉ, B., 1890. Des altérations des nerfs périphériques chez les diabétiques. *Arch. Med. Exper.* 2: 635-76.

BALLANTYNE, A. J. and LOWENSTEIN, A., 1948. Disease of the retina. I. The pathology of diabetic retinopathy. *Trans. Ophthalm. Soc. U. K.*, 63: 95-115.



BANTING, F. G., BEST, C. H., COLLIP, J. B., CAMPBELL, W. R. and FLETCHER, A. A., 1922. Pancreatic extract in the treatment of diabetes mellitus. *Can. Med. Assoc. J.* 12: 141-146.

BECKER, B., 1971. Diabetes mellitus and primary open angle glaucoma. *Am. J. Ophth.* 71: 1-16.

BEISSWENGER, P. J. and SPIRO, R. G., 1970. Human glomerular basement membrane: chemical alteration in diabetes mellitus. *Science* 168: 596-98.

BERGSTRAND, A, and BUCHT, H., 1957. Electron microscopic investigations on the glomerular lesions in diabetes mellitus. *Lab. Invest.* 6: 293-300.

BLOODWORTH, J.M. B., Jr., 1962. Diabetic retinopathy. *Diabetes*, 11: 1-22.

BLOODWORTH, J. M. B., Jr., 1963. Diabetic microangiopathy. *Diabetes*, 12: 99.

BOULTON, A. J. M. and WARD, J. D., 1984. *Diabetologia*, 26: 515-18.

BROWN, M. J. and als., 1976. Painful diabetic neuropathy. Arch. Neurol. 33: 164-171.

BUSACCA, A., 1952. Biomicroscopy and Histology of the Eye. Vol. I. Zurich, S. Karger.

CAIRD, F. I., HUTCHINSON, M. and PIRIE, A., 1964. Cataract and diabetes. Br. Med. J., 2: 665-68.

CAIRD, F., 1968. J.A.M.A., 203: 121.

CAIRD, F. I., PIRIE, A. and RAMSELL, T. G., 1969. Diabetes and the eye. Oxford and Edimburg, Blackwell.

CAIRD, F., 1974. Epidemiology of diabetic retinopathy. New York, Lynn, Synder, Vaiser.

CHANDLER, CUMMINGS, GILLETTE, 1985. Presence of Langerhans cells in the central corneas of the normal human infants. Inv. Ophth. Vi. Sci., January, vol. 26: 113-116.

CHRISTENSEN, N. J., 1972. Diabetic angiopathy and neuropathy. A review with special reference to circulation in the extremities, the effect of hypophysectomy on capillaries resistance and capillary permeability

functional abnormalities in early diabetes. *Acta Med. Scand.*, (Suppl.) 541: 13-60.

COGAN, D. G. and KUWABARA, T., 1961. Retinal vascular patterns. I. Normal architecture. *Arch. Opth.*, 64: 904.

COGAN, D. G., TOUSSAINT, D. and KUWABARA, T., 1961. Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. *Arch. Opth.*, 66: 366.

COGAN, D. G. and KUWABARA, T., 1963. Capillary shunts in the patogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* 12: 293-300.

COGAN, D. G. and KUWABARA, T., 1967. Ocular microangiopathy in diabetes. In vascular complications of diabetes mellitus with-special emphasis on mocoangiopathy of the eye. Kimur and Caygill., Eds. St. Louis, C. V. Mosby, p. 60.

DAVIS, M. D., NORTON, E. and MYERS, F. L., 1969. The Airlie classification of diabetic retinopathy. In Goldberg, M. F. and Fine, S. (eds.): Symposium on the treatment of diabetic retinopathy. Washington, D. C., U. S. Gov. Printing Office, pp. 7-22.

DAVIS, J. and HERMAN, J. B., 1973. The small blood vessels in chemical diabetes. *Bibli. Anat.* 11: 468-72.

DITZEL, J., WHITE, P. and DUCKERS, J., 1954. Changes in the pattern of the smaller blood vessels in the bulbar conjunctiva in children of diabetic mothers. A preliminary report. *Diabetes*, 3: 99-106.

DITZEL, J. and SAGILD, U., 1954. Morphologic and hemodynamic changes in diabetes mellitus. *N. England J. Med.*, 250: 587.

DITZEL, J. and SAGILD, U., 1954. Morphologic and hemodynamic changes in the smaller blood vessels in diabetes mellitus. II. The degenerative and hemodynamic changes in the bulbar conjunctiva of normotensive diabetic patients. *New England J. Med.*, 250: 587.

DITZEL, J. AND ROTH, G., 1955. The micro-angiopathy in diabetes mellitus. A concept regarding the mechanism of its origin. *Diabetes*, 4: 474-75.

DITZEL, J. and WHITE, P., 1956. Central retinal vein occlusion in juvenil diabetes. *J. Chron. Dis.*, 3: 255.

DITZEL, J. and DUCKERS, J., 1957. The bulbar conjunctival vascular bed in diabetic children. *Acta Paediatric* 46:535-52.

DITZEL, J., BEAVEN, D. W. and RENOLD, A. E., 1960. Early vascular changes in diabetes mellitus. *Metabolism*, 9: 400-407.

DITZEL, J., 1968. Functional microangiopathy in diabetes mellitus. *Diabetes*, 17: 388-97.

DUKE-ELDER, sir S., 1952. *Textbook of Ophthalmology*. Bd. V. Henry Kimpton, Londres.

ELIASON, S. G., 1964. Nerve conduction changes in experimental diabetes. *J. Clin. Invest.* 43: 2353-2358.

FAERMAN, I. y col., 1973. Autonomic nervous system and diabetes. *Diabetes*, 22: 225-37.

FARQUHAR, M. G., HOPPER, J., Jr. and MOON, H. D., 1959. Diabetic glomerulosclerosis: electron and light microscopic studies. *Am. J. Pathol.* 23: 721-53.

FRANCOIS, J. and NEETENS, A., 1973. Tear flow in man. *Am. J. Ophth.*, vol. 76: 351-58.

FREEMAN, J. A., 1962. Fine structure of the goblet cell mucous secretory process. *Anatomical Record*, 144: 341-45.

FREEMAN, J. A., 1964. Goblet cell fine structure. *Anatomical Record*, 154: 121-47.

FUKUDA, M., 1972. Prognosis of diabetic retinopathy. *Acta Soc. Ophthalmol.*, 76(4): 184-87.

GABBAY, K. H., 1973. The sorbitol pathway and the complications of diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 288: 831-36.

GERGENSON, G., 1967. Diabetic neuropathic: influence of age, sex, metabolic control and duration of diabetes on motor conduction velocity. *Neurology*, 17: 972-80.

GERGENSON, G., 1968. Variations in motor conduction velocity produced by acute changes of the metabolic state in diabetic patients. *Diabetologia*, 4: 273-77.

GREINER, J. V., COVINGTON, H. I., ALLANSMITH, M. R., 1977. Surface morphology of the human upper tarsal conjunctiva. *Am. J. Ophth.* 83: 892-905.

GOLBERG, M. F. and BRON, A. T., 1982. Anatomy and angiography of the Palisades de Vogt. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 80: 155-171.

HOGAN, M. J., ALVARADO, J. A., WEDDELL, J. E., 1971. *Histology of the human eye.* W. B. Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto.

JACOBSEN, J., 1976. Axonal dwindling in early experimental diabetes. I. A study of cross sectioned nerves. *Diabetologia* 12: 539-46.

JACOBSEN, J., 1976. Axonal dwindling in early experimental diabetes. II. A study of isolated nerve fibers. *Diabetologia* 12: 547-53.

JÄGER, E., 1855. *Beiträge zur pathologie des Auges.* Viena.

JERNELD, B. and ALGVERE, P., 1986. Relationship of duration and onset of diabetes to prevalence of diabetic retinopathy. *Am. J. Ophth.* 102: 431-37.

JONES, L. T., MARQUIS, M. M. and VINCENT, N. J., 1972. Lacrimal function. *Am. J. Ophth.*, vol. 73: 658-59.

KEFALIDES, N. A., 1973. Biochemical properties of human glomerular basement membrane in normal and diabetic kidneys. In vascular and neurological changes in early diabetes. Camerini-Davalos, R. A. and Cole, H. S., Eds. New York, Academic Press, p. 167.

KELLEY, OHASHI, FRIEDLAENDER, 1985. Langerhans cell alterations in the guinea pig cornea. *Inv. Ophthalmol. Vi. Sci.*, September, vol. 26: 1293-96.

KESSING, S. V., 1966. On the conjunctival papillae and follicles. *Acta Ophthalmol.* 44: 846-51.

KESSING, S. V., 1966. Investigation of the conjunctival mucin. Quantitative studies of the goblet cells of the conjunctiva. *Acta Ophthalmologica*, 44: 439-53.

KESSING, S. V., 1968. Mucous gland system of the conjunctiva. A quantitative normal anatomic study. *Acta Ophthalmol.*; Suppl. 95.

KILO, C., VOGLER, N. J. and WILLIAMSON, J. R., 1972. Muscle capillary basement membrane changes related to aging and to diabetes mellitus. *Diabetes* 21: 881-905.



KIMMESTIELD, P. and WILSON, C., 1936. Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am. J. Pathol.* 12: 83-105.

KOHNER, E. M. and DOLLERY, C. T., 1970. The rate of formation and disappearance of microaneurysms in diabetic retinopathy. *Eur. J. Clin. Invest.* 1: 167-78.

KOHNER, E. M., 1971. The effect of diabetes on retino-vascular function. *Acta Diabetol. Lat.*, 8 (Suppl. 1): 135-78.

KOHNER, E. M., 1972. The natural history of diabetic retinopathy. *J. R. Coll. Physicians Lond.* 6: 259-70.

KOHNER, E. M., SAUNDERS, S., SUTCLIFFE, B. A. and DOLLERY, C. T., 1973. Retinal blood flow in diabetes. *Diabetologia*, 9: 75 (abst.).

LANDAU, J. and DAVIS, E., 1960. The small blood-vessels of the conjunctiva and nailbed in diabetes mellitus. *Lancet*, 2: 731-34.

LAZAROW, A. and SPEIDEL, E., 1964. The chemical composition of the glomerular basement membrane and relationship to the production of diabetic complications. In small blood vessel involvement in diabetes mellitus. American Institute of Biological Science, p. 127.



LEBER, T. H., 1875. Über die Erkrankungen des Auges bei Diabetes mellitus. von Grafe's Archiv. Ophthal. 21:206-337.

LUNDBAEK, K., 1953. Long-term diabetes. The Clinical Picture in Diabetes mellitus of 15-25 years' duration with a follow-up of a regional series of cases. Copenhagen, Ejnar Munksgaard, p. 158.

McMILLAN, D. E., 1975. Deterioration of the microcirculation in diabetes. Diabetes, 24: 944-57.

MALCOLM B. CARPENTER, 1985. Neuroanatomía Humana. Quinta Edic.. Buenos Aires- El Ateneo.

MARCHAL DE CALVI, 1863. Sur les lésions cérébro-spinales consécutives au diabète. C. R. Acad. Sci. (D) Paris 58: 633. (Abstr.).

MARTIN, M. M., 1953. Involvement of autonomic nerve fibres in diabetic neuropathy. Lancet 1: 560-65.

MATSUDA, H. and SUGIURA, S., 1970. Ultrastructure of " tubular body" in the endothelial cells of ocular blood vessels. Investigative Ophthalmology, 12: 919-25.

NAUNYN, B., 1898. *Der Diabetes Mellitus*. Vienna, Alfred Hölder.

NETTLESHIP, E., 1886. Diabetic retinitis. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.*, 6: 331-334.

NORM, M. S., 1972. Conjunctival sensitivity in normal eyes. *Acta Ophth.*, vol. 50: 393-404.

OLIVEIRA de, F., 1966. Perycites in diabetic retinopathy. *Brit. J. Ophth.*, 50: 134.

PALACIOS MATEOS, J.M., 1972. *Diabetes Mellitus*. I. Pato Castel y Jara Albarran, A.. Madrid, Lab. Roche.

PATTERSON, J. N., 1952. Development of diabetic cataracts. *Am. J. Opht.* 35: 68-72.

POMETTA, D. and als., 1971. *Acta Endocrinol. Suppl.*, 156.

RAFF, M. C. and ASBURY, A. K., 1968. Ischemic mononeuropathy and mononeuropathy multiplex in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 279: 17-22.

RECORDS, R. E., 1970. *Acta Diabet. Latina*, 7: 54.

ROOT, H. F., POTE, W. H., Jr. and FREHNER, H., 1954. Triopathy of diabetes. Sequence of neuropathy, retinopathy and nephropathy in one hundred fifty-five patients. *Arch. Intern. Med.*, 94: 931-41.

ROTHOVA, A., MEENKEN, C., MICHELS, R., 1988. Uveitis and diabetes mellitus. *Am. J. Ophth.*, 106: 17-20.

RUSKELL, G. L., 1970. An ocular parasympathetic nerve pathway of facial nerve. Origin and its influence on intraocular pressure. *Exp. Eye Res.*, 10: 319-30.

SARAUX, HENRI and als., 1985. *Anatomia e histologia del ojo*. Barcelona. Mason.

SELLHEYER, K. and SPITZNAS, M., 1988. Ultrastructural observation on the development of the human conjunctival epithelium. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophth.* 226: 489- 99.

SHIBUYA, Y., 1958. Electron microscopy by ultrain specimens of normal human conjunctiva. Report I. Conjunctiva of the fornix. *Act. Societ. Ophth. Jap.*, 62: 1204-1213.

SIPERSTEIN, M. D., NORTON, W., UNGER, R. H. and MADISON, L. L., 1966. Muscle capillary basement membrane width in normal, diabetic and prediabetic patients. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 79: 330-47.

SMITH, M. E. and BECKER, B., 1976. Ocular complications in diabetes. In Fajans, S. S. (ed.): *Diabetes mellitus*. Washington. Printing Office, pp. 213-26.

SPRITZ, N., SINGH, H., and MARINAN, B., 1975. Metabolism of peripheral nerve myelin in experimental diabetes. *J. Clin. Investig.*, 55: 1049-1056.

SUGIURA, S. and MATSUDA, H., 1968. Ultrastructure of Langerhans' cells in human corneal limbus. *Trans. Soc. Ophth. Jap.* 72: 2.435.

SUZUKI, A., 1956. Fine structure of normal human conjunctiva. Electron microscopy in ultrathin section. *Acta Societatis Ophthalmologicae Japonicae*, 60: 441-59.

SUZUKI, A., 1957. Fine structure of normal conjunctiva as revealed by electron microscopy in sections. *Act. Societ. Ophth. Jap.*, 61: 2254-58.

TICHO, V. and PATZ, A., 1973. The role of capillary perfusion in the management of diabetic macular edema. *Am. J. Ophthal.*, 76: 880-886.

THOMAS, P. K. and LASCELLES, R. G., 1965. Schwann-cell abnormalities in diabetic neuropathy. *Lancet*, 1: 1355- 57.

VRACKO, R., 1970. *Circulation*, 61: 271, 1970.

WANKO, T., LLOYD, B. J., Jr., MATHEWS, J., 1964. The fine structure of human conjunctiva in the perilimbal zone. *Invest. Ophthal.* 3: 285-301.

WESTBERG, N. G. and MICHAEL, A. F., 1973. Human glomerular basement membrane: chemical composition in diabetes mellitus. *Acta Med. Scand.* 194: 39-47.

WILLIAMSON, J. R., VOGLER, N. J. and KILO, C., 1970. Muscle capillary basement membrane changes in diabetes mellitus. *Diabetes* 19: 356. (Abstr.).

WILLIAMSON, J. R., VOGLER, N. J. and KILO, C., 1972. Muscle capillary basement membrane changes related to aging and to diabetes mellitus. *Diabetes*, 21: 881-905.

WILLIAMS H. SPENCER and LORENZ E. ZIMMERMAN, 1985. Conjunctiva: General description and function; Embriology development, anatomy and histology. Ophthalmic Pathology. An atlas and textbook. Tercera edic., vol.,I, p. 109-117.

WISE, G. N., 1956. Retinal neovascularization. Tr. Am. Ophth. Soc., 54: 729.

YAMASHITA, T. and ROSEN, D. A., 1962. Electronmicroscopic study of diabetic capillary aneurysm. Aach. Ophth. 67: 785.

YANOFF, M., 1966. Diabetic retinopathy. New Engl. J. Med., 274: 1344.

YANOFF, M., 1969. Ocular Pathology of Diabetes mellitus. Am. J. Ophthal., vol. 67, N. 1.

ZACKS, S. I., PEGUES, J. J. and ELLIOTT, F. A., 1962. Interstitial muscle capillaries in patients with diabetes mellitus: A light and electron microscope study. Metabolism, 11: 381-93.

**FE DE ERRATAS.**



*"Esta tesis se terminó el día 23 de Mayo de 1.991 a las 00. horas"*

*..... estabamos, Jesús, José María y el perro del guarda que no nos dejaba salir de la Facultad.*

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. JOSE MARIA CAMPOS PEÑA

titulada Evidencia de las alteraciones morfológicas de la Neuropatía Diabética en la Conjuntiva ocular

acordó otorgarle la calificación de \_\_\_\_\_

Sevilla, 5 de JULIO 1991

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Presidente

El Secretario,

El Doctorado,