



Universidad Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO DE MEDICINA

**“MODIFICACIONES EN LA MICROVASCULARIZACIÓN RETINIANA
Y COROIDEA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1 SIN
RETINOPATÍA DIABÉTICA, VALORADAS MEDIANTE
ANGIOGRAFÍA CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA”**

**Retinal and choroidal microvascular changes in type 1 diabetic
patients without diabetic retinopathy evaluated by OCT
angiography**

Autor:

María Sopeña Pinilla

Director:

Profa. Isabel Pinilla Lozano

Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza
Curso 2020/2021

ÍNDICE

1. Resumen y palabras clave	2
2. Abreviaturas	4
3. Introducción	
a. Diabetes Mellitus	5
b. Retinopatía diabética	7
c. Capas de la retina	9
d. Vascularización retiniana	11
e. Métodos diagnósticos de la retinopatía diabética	12
4. Hipótesis y objetivos	16
5. Material y métodos	16
a. Selección de la muestra	17
b. Protocolo exploratorio	17
c. Análisis estadístico	19
6. Resultados	20
a. Hallazgos morfológicos a nivel de los PCS y PCP del grupo DM1	22
7. Discusión	24
8. Conclusiones	28
9. Bibliografía	29
10. Anexos	33

RESUMEN

Propósito: Evaluar los cambios de flujo y las anomalías anatómicas a nivel de los plexos capilares superficial (PCS) y profundo (PCP) de la retina y la coriocapilar (CC) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) de larga evolución y sin signos de Retinopatía Diabética (RD), comparados con un grupo control.

Métodos: Realizamos un estudio descriptivo transversal unicéntrico incluyendo 46 ojos de 46 pacientes con DM1 con evolución superior a 10 años y buen control glucémico y 72 ojos de 72 sujetos sanos. Se realizó una exploración oftalmológica completa incluyendo angiografía mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) (OCTA) utilizando el *Deep Range Imaging* (DRI)-Triton Swept-Source OCT (SS-OCT).

Resultados: Tras la valoración de la calidad de las pruebas se excluyeron 6 ojos del grupo de DM1. La muestra quedó comprendida por 40 ojos DM1 y 72 ojos sanos, con una edad media de $41,70 \pm 11,48$ y $42,78 \pm 13,70$ en el grupo DM1 y control respectivamente. No hubo diferencias en la agudeza visual (AV), equivalente esférico (EE), longitud axial (LA) ni presión intraocular (PIO). Hubo diferencias estadísticamente significativas en el flujo de todas las áreas del PCS, con valores inferiores en los enfermos DM1. En el PCP hubo diferencias en todos los cuadrantes exceptuando el área central. En la CC sólo se detectaron diferencias de flujo a nivel del área central. No hubo diferencias significativas en el área de la zona avascular foveal (ZAF) a nivel de ninguno de los dos plexos, pero sí en el valor del diámetro horizontal de la ZAF del PCS. En el estudio morfológico se observaron frecuentes alteraciones incluyendo modificaciones de la ZAF, presencia de microaneurismas en ambos plexos y zonas con falta de perfusión.

Conclusiones: Los pacientes diabéticos tipo 1 sin lesiones de RD presentan alteraciones microvasculares con disminución de la perfusión retiniana y de la CC central, así como alteraciones en la morfología de los capilares retinianos.

PALABRAS CLAVE: diabetes mellitus, retinopatía diabética, vascularización retiniana, angiografía con tomografía de coherencia óptica

ABSTRACT

Purpose: To study anatomical and vascular changes in the superficial capillary (SCP) and deep capillary (DCP) plexuses in the retina, as well as changes in the choriocapillaris (CC) and foveal avascular zone (FAZ) using optical coherence tomography angiography (OCTA) in type 1 diabetic (DM1) patients without diabetic retinopathy (DR).

Methods: We performed a single-center cross-sectional descriptive study including 46 eyes of 46 well-controlled DM1 patients who had been diagnosed at least 10 years prior, and 72 eyes of 72 healthy subjects. All participants underwent a full ophthalmic examination including OCTA using Deep Range Imaging (DRI)-Triton swept source OCT (SS-OCT).

Results: 6 eyes were excluded from the DM1 group after checking the quality of our measurements, resulting in a final sample of 40 eyes. Mean age was 41.70 ± 11.48 and 42.78 ± 13.70 years in the DM1 group and in the control group respectively. There were no differences in visual acuity (VA), spherical equivalent (SE), axial length (AL) nor intraocular pressure (IOP). Statistical differences were found in all areas of the SCP, with lower values in DM1 patients. There were differences in all quadrants except the central zone in the DCP. In the CC we found significant blood flow changes only in the central area. We did not find significant differences in the FAZ in neither of the plexuses, but the horizontal FAZ SCP diameter was found significantly different. The anatomical evaluation showed frequent abnormalities such as microaneurysms in both plexuses, FAZ modifications and areas with lack of blood perfusion.

Conclusions: Type 1 diabetic patients without DR present microvascular abnormalities with lack of retinal and CC blood perfusion, as well as anatomical changes in retinal blood vessels.

KEY WORDS: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, retinal vascularization, optical coherence tomography angiography.

ABREVIATURAS

AAO: Academia Americana de Oftalmología
AGF: angiografía fluoresceínica
AV: agudeza visual
C: central
CC: coriocupilar
CCG: capa de las células ganglionares
CEICA: Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón
CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina
CNE: capa nuclear externa
CNI: capa nuclear interna
CPE: capa plexiforme externa
CPI: capa plexiforme interna
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial
DM: diabetes mellitus
DM1: diabetes mellitus tipo 1
DM2: diabetes mellitus tipo 2
DRI: deep range imaging
EE: equivalente esférico
EPR: epitelio pigmentario de la retina
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
HbA1c: hemoglobina glicosilada
I: inferior
LA: longitud axial
MA: microaneurisma
MLE: membrana limitante externa
MLI: membrana limitante interna
N: nasal
OCT: tomografía de coherencia óptica
OCTA: angiografía con tomografía de coherencia óptica
PCI: plexo capilar intermedio
PCP: plexo capilar profundo
PCS: plexo capilar superficial
PIO: presión intraocular
PVR: plexo vascular radial
RD: retinopatía diabética
S: superior
SS-OCT: OCT de barrido o Swept Source
T: temporal
VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial
ZAF: zona avascular foveal

INTRODUCCIÓN

DIABETES MELLITUS

La Diabetes Mellitus (DM) engloba a un conjunto de enfermedades metabólicas que se caracterizan por la presencia de hiperglucemia, ya sea debida a un déficit en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o en ambas. La hiperglucemia crónica se asocia a la aparición de complicaciones crónicas micro y macroangiopáticas^[1].

Es una de las enfermedades metabólicas más comunes del mundo y su prevalencia en adultos ha aumentado progresivamente en las últimas décadas debido a los cambios en el estilo de vida de la población. La Federación Internacional de Diabetes estima que, salvo que se tomen medidas para modificar la tendencia, la prevalencia se incrementará un 25% en el 2030 y un 51% en el 2045 con alrededor de 700 millones de afectados (Figura 1)^[2], un reflejo de la gran carga socio sanitaria que va a suponer la enfermedad y la importancia del uso apropiado de recursos destinados a prevenir la diabetes en generaciones futuras.

Cantidad de adultos (20-79 años) con diabetes a nivel mundial

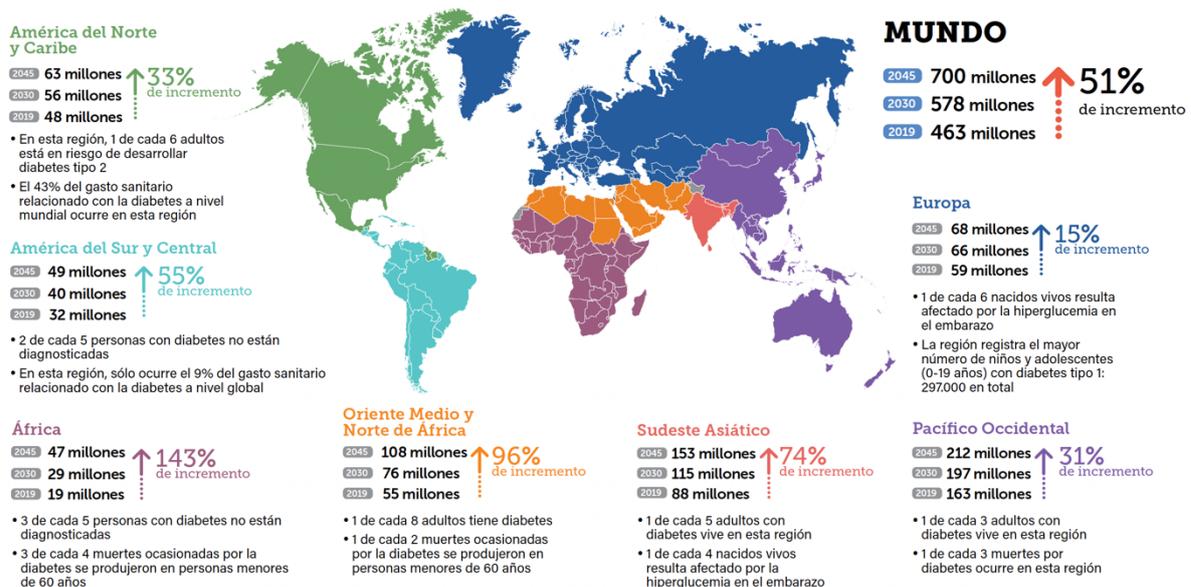


Figura 1. Estimación de aumento del número de personas afectadas por diabetes mellitus a nivel mundial desde el 2019 al 2045. Tomado de: International Diabetes Federation. Atlas de la diabetes de la FID [Internet]. 9ª edición^[2].

La mayoría de los casos de DM se pueden clasificar en dos categorías amplias según la patogenia de la hiperglucemia.

DM tipo 1A o inmunomediada. Representa solamente el 5-10% de los casos de DM. Se debe a la destrucción autoinmune de los islotes de las células β del páncreas, provocando un déficit de insulina habitualmente absoluto. Marcadores de esta

destrucción incluyen diferentes autoanticuerpos (frente a la insulina, frente a los islotes pancreáticos, anti-GAD, frente a fosfatasa IA-2 e IA-2 β), que están presentes en un 85-90% de los individuos en el momento del diagnóstico. Aunque es más frecuente en la infancia y en la adolescencia, puede debutar a cualquier edad. Tiene una fuerte asociación con el HLA^[1,3].

El ritmo de destrucción de células β es muy variable de unos pacientes a otros. Las manifestaciones clínicas iniciales incluyen cetoacidosis, hipoglucemia en ayunas, hiperglucemia severa y descompensaciones cetoacidóticas en situaciones de infección o de estrés. La mayoría de los pacientes terminan dependiendo de un aporte exógeno de insulina.

En su patogenia están implicados tanto factores genéticos como ambientales, que están pobremente definidos. Además, tienen mayor susceptibilidad a presentar otras enfermedades autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad celíaca entre otras^[1].

Algunas formas de DM 1 no tienen una etiología conocida y se conocen como idiopáticas o DM tipo 1B. Son pacientes con insulinopenia permanente y tendencia a la cetoacidosis en los que no se puede demostrar autoinmunidad frente a las células β . Ocurre solamente en una minoría de pacientes con DM1.

La prevalencia de las complicaciones crónicas depende fundamentalmente del tiempo de evolución de la DM1 y del grado de control metabólico. Aun así, existen pacientes de larga evolución que no desarrollan complicaciones en los cuales pueden influir otros factores^[4]. En el momento actual se reconoce que hay una heterogeneidad en la capacidad de retener función residual de las células beta pancreáticas, detectable mediante el péptido C ultrasensible. Este mantenimiento de una secreción residual puede ejercer de protección para la aparición de hipoglucemias y el desarrollo de complicaciones crónicas^[5]. Otros factores asociados al desarrollo de complicaciones microangiopáticas como la Retinopatía Diabética (RD), han sido la variabilidad glucémica, la presencia de otras enfermedades autoinmunes, y la coexistencia de resistencia insulínica estimada mediante la fórmula eGDR^[6-8].

DM tipo 2. Representa el 90-95% de los casos de DM. Engloba a individuos que presentan resistencia a la insulina y habitualmente asocian un déficit parcial de ésta. En su patogenia influyen diversas causas, la mayoría desconocidas, entre las que destaca la susceptibilidad genética, la obesidad y el sedentarismo. En las etapas iniciales de esta enfermedad no suelen presentarse los síntomas típicos de DM dado que la hiperglucemia se desarrolla gradualmente. Esto suele causar un retraso diagnóstico de varios años, en los que el paciente tiene un riesgo aumentado de desarrollar

complicaciones micro y macrovasculares. Un 5% de estos pacientes pueden tener lesiones de RD en el momento del diagnóstico, algo que no sucede en los pacientes con DM1^[9,10].

Otros tipos de DM. Existen otros tipos de DM menos frecuentes, algunos de los cuales se asocian a patrones de herencia determinados (diabetes tipo MODY, de herencia autosómico dominante) o a alteraciones cromosómicas (síndrome de Down, Klinefelter), a enfermedades del páncreas exocrino (pancreatitis, fibrosis quística, neoplasias), o a estados como el embarazo (diabetes gestacional). También existen diabetes inducidas por fármacos o tóxicos, así como diabetes secundarias a infecciones.

RETINOPATÍA DIABÉTICA

La RD es una complicación vascular tanto de la DM1 como de tipo 2, afectando en torno a una tercera parte de los pacientes diabéticos^[11]. Es más frecuente en la DM1. Se considera la complicación microvascular más frecuente de la DM, y es una de las principales causas de ceguera en el mundo, siendo la causa más frecuente de ceguera en la población activa de países desarrollados^[12].

Es una enfermedad neurovascular degenerativa de etiología multifactorial con múltiples mecanismos causales. Estos incluyen diversas vías que conducen a un aumento del estrés oxidativo, a un estado proinflamatorio y a la secreción de sustancias inhibitoras y estimulantes de la angiogénesis, entre las que destaca el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Todos estos factores inducen cambios en la microvascularización de la retina y la coroides^[13,14].

Su desarrollo tiene una fuerte asociación con el tiempo de duración de la diabetes y el control glucémico, y su riesgo aumenta con la presencia de nefropatía, hipertensión arterial y dislipemia^[15]. Otros factores que influyen son la raza (más frecuente en asiáticos) y los antecedentes familiares de RD. En DM1, la pubertad y el embarazo son también factores de riesgo para el desarrollo y empeoramiento de RD. Además, se considera que la RD es un factor de riesgo en sí misma para complicaciones vasculares sistémicas, y se relaciona con un riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y cardiopatía isquémica de manera independiente a los factores de riesgo cardiovascular^[11].

Existe un intervalo de tiempo variable desde la instauración de la DM y la aparición de los primeros signos de RD. En esta fase sin signos, se produce un daño neuronal y cambios microvasculares no detectables mediante las pruebas convencionales^[16]. Es importante una detección precoz de estos cambios subclínicos para evitar la progresión de la enfermedad.

CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

La aparición de una RD clínica es consecuencia de una serie de alteraciones a nivel de la microvascularización retiniana, como son la pérdida de pericitos y el engrosamiento de la membrana basal, secundarios a la hiperglucemia mantenida y a los cambios metabólicos que provoca^[17]. La hipoxia y la alteración de la barrera hematorretiniana interna son los principales factores desencadenantes de las lesiones^[18]. Conforme aumenta su gravedad, seguirá un patrón evolutivo con mayor permeabilidad vascular, oclusiones y aparición de neovascularización retiniana.

En un principio, esta alteración de los capilares resulta en formación de microaneurismas (MA) y aparición de hemorragias, extravasación de líquido al espacio intersticial, con la consecuente aparición de edema que provoca engrosamiento retiniano y exudados duros. A medida que aumenta la isquemia, aumentará el número de hemorragias y alteraciones arteriales y venosas y, finalmente, la aparición de neovasos derivará en formas de RD proliferativas.

Clásicamente se ha utilizado la clasificación del *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) aunque resulta muy compleja para la práctica clínica habitual. Con frecuencia se utiliza una forma simplificada en dependencia de los hallazgos a nivel de fondo de ojo, y recomendada por la Academia Americana de Oftalmología (AAO) (Tabla 1).

Grado	Hallazgos en fondo de ojo
Ausencia retinopatía	Sin alteraciones
RD no proliferativa leve	Presencia de microaneurismas
RD no proliferativa moderada	Microaneurismas asociados a menos de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes, exudados duros, exudados algodonosos y arrosamiento venoso en sólo un cuadrante
RD no proliferativa severa	Microaneurismas junto a uno de los siguiente hallazgos: - Hemorragias intrarretinianas severas en cada uno de los 4 cuadrantes - Arrosamiento venoso en 2 ó más cuadrantes Anomalías microvasculares intrarretinianas en un cuadrante o más
RD no proliferativa muy severa	Microaneurismas junto al menos 2 de los hallazgos anteriores
RD proliferante	Neovascularización y/o hemorragia vítrea y/o prerretiniana

Tabla 1. Clasificación de la RD según la American Academy of Ophthalmology. Modificado de: Flaxel C, et al. *Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern* @ 2020^[19].

CAPAS DE LA RETINA

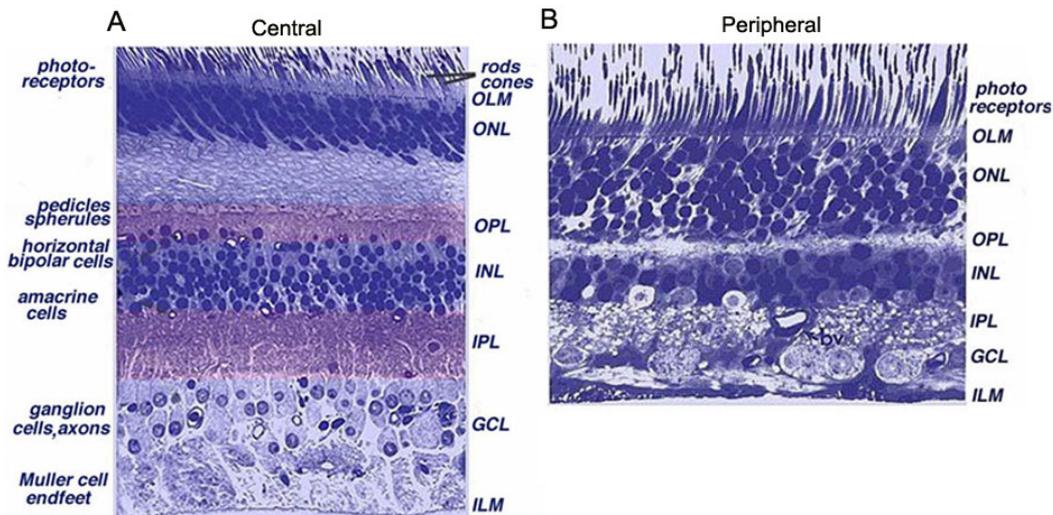


Figura 2. Estructura de la retina central y periférica humana. Tomada de: Kolb H. *Simple Anatomy of the Retina* 1995^[20].

La retina tiene aproximadamente 0,5 mm de grosor. Todas las retinas de los animales vertebrados están compuestas de 3 capas de somas neuronales y dos capas de sinapsis (Figura 2). La capa nuclear externa (CNE) contiene el cuerpo de los fotorreceptores (conos y bastones), y se encuentra apoyada en el epitelio pigmentario de la retina (EPR). La capa nuclear interna (CNI) contiene los cuerpos de las células bipolares, horizontales y amacrinas. Por último, la capa de las células ganglionares (CCG) contiene los cuerpos de las células ganglionares y células amacrinas desplazadas. La primera capa sináptica es la capa plexiforme externa (CPE), donde se produce la sinapsis entre conos y bastones con células bipolares y células horizontales. La segunda capa sináptica corresponde a la capa plexiforme interna (CPI), donde sinaptan las células bipolares con las células ganglionares^[20].

Las células gliales de la retina corresponden a las células de Müller. La membrana limitante externa de la retina (MLE) está formada por las uniones entre las células de Müller y los segmentos internos de los fotorreceptores. La membrana limitante interna (MLI) también está compuesta por células de Müller, que en este caso contactan lateralmente entre sí. Esta capa constituye la parte más interna de la retina, que limita con el humor vítreo formando una barrera de difusión entre él y la retina neural^[20]. En humanos y otros primates hay una región central especialmente organizada en la retina central que se conoce como la fovea. Está localizada temporal a la cabeza del nervio óptico y tiene un tamaño aproximado de 1,5 mm. En vivo se puede conocer por su color amarillento que lo proporciona el pigmento xantófilo o luteína, que le protege de la luz azul. Por eso se conoce también como la mácula lútea. La mácula lútea comprende la perifovea, parafovea y la fovea. Dentro de la fovea se pueden distinguir otras tres estructuras: la zona avascular foveal (ZAF), la foveola y el umbo. El umbo es un

adelgazamiento central donde únicamente tenemos cuerpos nucleares de conos y de células de Müller para obtener la mejor agudeza visual (AV). Junto con el clivus y la foveola forman la ZAF. Los axones de los conos dirigiéndose hacia su célula bipolar toman un aspecto radial y junto, a los procesos de las células de Müller, forman la capa de fibras de Henle (Figura 3, 4).

Así, desde la descripción de Santiago Ramón y Cajal, se han descrito clásicamente 10 capas de la retina que desde la parte más interna a la externa serían las siguientes: MLI, capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), CCG, CPI, CNI, CPE, CNE, MLE, capa de los segmentos de los fotorreceptores y EPR^[21]. La fovea es la región que carece de la mayoría de estas capas.

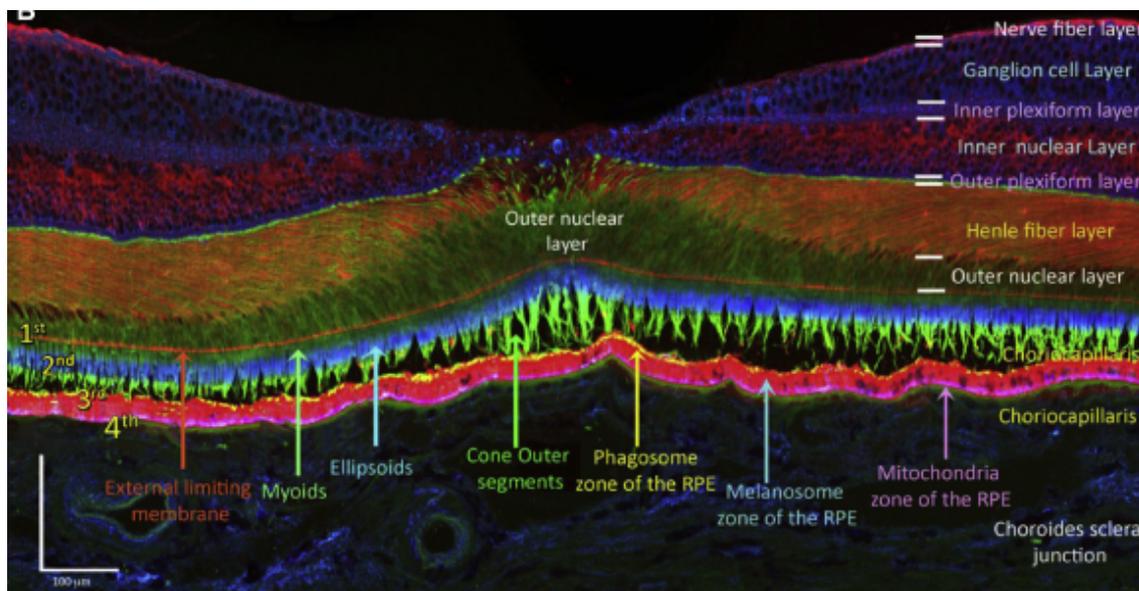


Figura 3. Tinción inmunocitoquímica mostrando las capas de la retina a nivel de la fovea humana. Tomada de Cuenca N, et al 2018^[22]. Abreviaturas: *Nerve fiber layer*: capa de fibras nerviosas de la retina; *Ganglion cell layer*: capa de células ganglionares; *Inner plexiform layer*: capa plexiforme interna; *Inner nuclear layer*: capa nuclear interna; *Outer plexiform layer*: capa plexiforme externa. *Henle fiber layer*: capa de fibras de Henle; *Outer nuclear layer*: capa nuclear externa; *Choriocapillaris*: coriocapilar; *External limiting membrane*: membrana limitante externa; *Myoids*; mioides de los conos; *ellipsoids*: elipsoides de los conos; *Cone outer segments*: segmentos externos de los conos; *Phagosome zone of the RPE*: fagosomas del epitelio pigmentario de la retina; *Melanosome zone of the RPE*: melanosomas del epitelio pigmentario de la retina; *Mitochondria zone of the RPE*: mitocondrias del epitelio pigmentario de la retina; *Choroid sclera junction*: unión corioescleral.

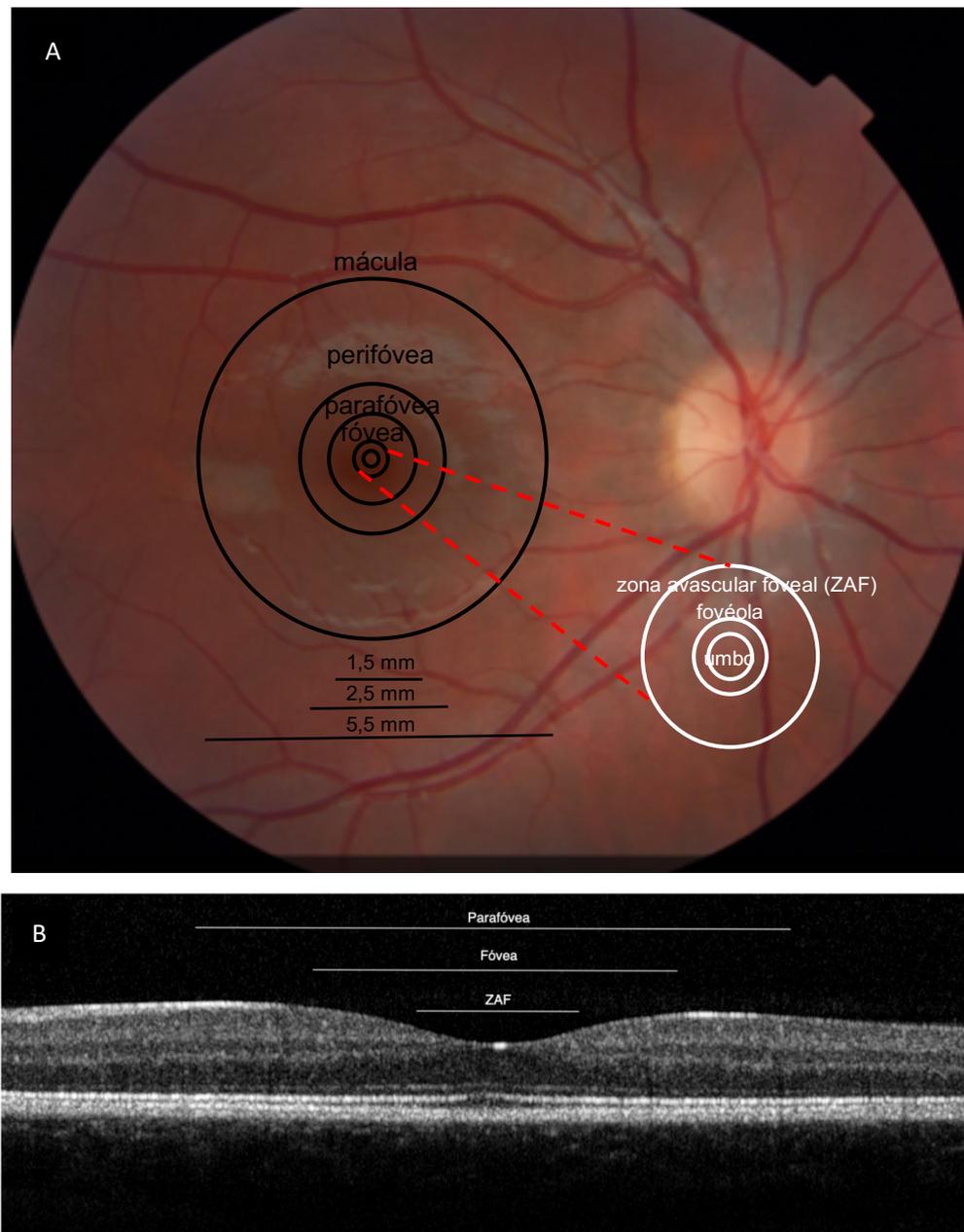


Figura 4. Organización de la mácula. A/ Imagen de fondo de ojo mostrando el polo posterior con la papila óptica y la mácula apreciando las diferentes áreas maculares (perifóvea, parafóvea y fóvea) y detalle de la organización a nivel foveal con la zona avascular foveal, fovéola y el umbró. B/ Imagen mediante Tomografía de Coherencia Óptica de dominio espectral donde se reflejan las áreas centrales incluyendo la parafóvea, la fóvea y la ZAF o zona avascular foveal.

VASCULARIZACIÓN RETINIANA

La vascularización de la retina depende de dos sistemas vasculares diferentes. Los dos tercios internos, hasta la CNI, reciben el flujo sanguíneo de la arteria central de la retina. La retina externa está vascularizada por los vasos coroideos. La arteria central de la retina, rama terminal de la arteria oftálmica (procedente de la arteria carótida interna) entra atravesando la papila óptica y se divide y forma distintos plexos vasculares que cubren el tejido retiniano a excepción de la retina periférica y de la ZAF^[23]. En el resto

de la retina los plexos capilares varían entre 1-4 dependiendo de la excentricidad del tejido. Estos 4 plexos son el plexo vascular radial (PVR), plexo vascular superficial (PCS), plexo capilar intermedio (PCI) y el plexo capilar profundo (PCP)^[24,25]. La ZAF es una región libre de capilares que rodea la fovea. Su aporte sanguíneo proviene de la circulación coroidea^[26]. Las enfermedades vasculares como la DM pueden provocar cambios a nivel de la morfología o el tamaño de la ZAF.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

Hay cambios en la microcirculación retiniana previos al desarrollo de la retinopatía clínicamente reconocible^[27], por lo que la detección y cuantificación de estos daños preclínicos permite una mejor comprensión de la RD. Las intervenciones precoces en estos pacientes pueden retrasar la aparición de una retinopatía avanzada o una forma neovascular o proliferativa.

La angiografía fluoresceínica (AGF) se ha considerado el gold estándar para evaluar la microvascularización retiniana y su patología. Permite visualizar MA, difusión a través de las paredes vasculares que origine edema macular y zonas de isquemia y neovascularización. También permite medir el flujo sanguíneo de manera cuantitativa. A pesar de su elevada sensibilidad en la detección de lesiones preclínicas y estadios precoces de RD, no se recomienda su uso como una herramienta de cribado^[28], ya que es invasiva, requiere tiempo y no está exenta de efectos secundarios. Además, su uso si hay enfermedad renal es controvertido, siendo ésta una patología muy frecuente en diabéticos^[29].

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica no invasiva que ha revolucionado el diagnóstico de la patología retiniana, y de modo especial, de la RD. Introducida por Huang en 1991, ha experimentado mejoras progresivas y en la actualidad proporciona una visión tridimensional y transversal de la retina con una gran resolución^[29]. Basada en la interferometría, obtiene imágenes utilizando luces de baja coherencia. Los avances tecnológicos han logrado que utilizando luces con una longitud de onda más alta (1050 nm) consigamos una mejor penetración hasta capas más profundas y una menor dispersión óptica a la hora de atravesar el EPR. Estos nuevos sistemas tomográficos, la OCT de barrido o Swept-Source (SS-OCT), aumentan la resolución y la velocidad de exploración^[30]. Uno de los dispositivos de SS-OCT es el *Deep Range Imaging* (DRI) Triton SS-OCT (Topcon Eye Care Company, Tokio, Japón), con una velocidad de 100.000 cortes por segundo, y una resolución axial y transversal de 8 y 20 μm , respectivamente (Figura 5).



Figura 5. Dispositivo Swept-Source OCT DRI-Triton OCT (Eye Care, Topcon, Tokio, Japón). Tomada de: DRI-Triton OCT Handbook - Second Edition.

La SS-OCT nos va a mostrar en escala de colores o en tono de grises, las capas de la retina dependiendo de su reflectividad^[31].

Las mejoras tecnológicas en la OCT han permitido el desarrollo de la Angiografía mediante Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA)^[32]. La OCTA proporciona un mapa tridimensional de la microvascularización retiniana y coroidea. Realiza escáneres B repetidos de un área retiniana determinada y analiza los cambios producidos entre ellos, detectando el movimiento de los glóbulos rojos y del flujo sanguíneo. Se genera una imagen con apariencia de angiograma, con las señales generadas de forma intrínseca por el tejido, y permite evaluar el flujo vascular de la retina y coroides de forma estratificada, reconstruyendo los distintos plexos en las imágenes *en face*, y apreciando incluso alteraciones clínicamente indetectables^[33]. La OCTA ofrece ventajas frente a la AGF, que solamente permite visualizar el PCS, mientras que la OCTA permite visualizar el PCS y el PCP, la retina externa avascular y la coriocapilar (CC) (Figura 6)^[28]. Uno de los problemas a tener en cuenta con el uso de la OCTA es la aparición de artefactos en la imagen. Su identificación es esencial para su interpretación correcta. Hay artefactos producidos durante la obtención de la imagen, por las características del ojo, por movimientos oculares y secundarios al procesamiento de la imagen^[34]. La introducción del sistema SMARTTrack™ permite detectar y compensar en tiempo real movimientos oculares involuntarios, microsacádicos, parpadeos o defectos de fijación, consiguiendo imágenes de una alta calidad y disminuyendo el número de artefactos.

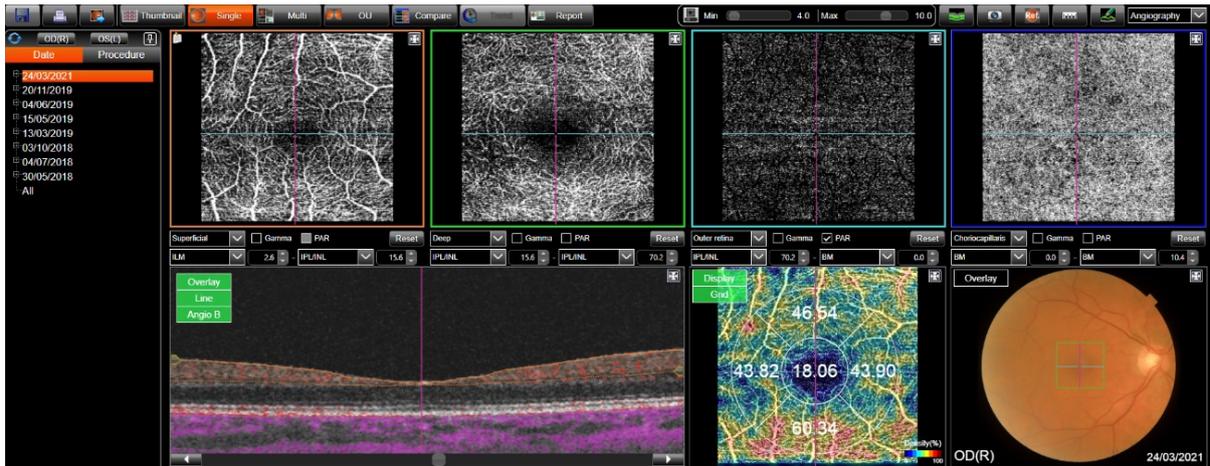


Figura 6. Imagen de OCT de campo de 3x3 mm obtenida con el DRI-Triton SS-OCT. En la hilera superior se muestra el plexo capilar superficial, plexo capilar profundo, corte a nivel del EPR y la coriocapilar. En la hilera inferior observamos el escáner B de la OCT con las señales de intensidad de flujo en color, el mapa de densidad vascular a nivel del plexo capilar superficial en cada una de las áreas de la rejilla de 3x3 y la retinografía del fondo de ojo con el área evaluada dentro de un cuadrado azul.

En los enfermos con DM, la OCT puede detectar alteraciones previas a la instauración de la RD clínica y, una vez instaurada, pueden observarse áreas de no perfusión, en cualquiera de los plexos, irregularidad en los capilares, alteraciones en la ZAF, dilataciones microaneurismáticas y modificaciones en la CC (Figura 7)^[35,36]. Además, la OCT puede proporcionar análisis cuantitativos de la densidad y el flujo a nivel de los vasos retinianos en cada uno de los plexos y de la CC^[37].

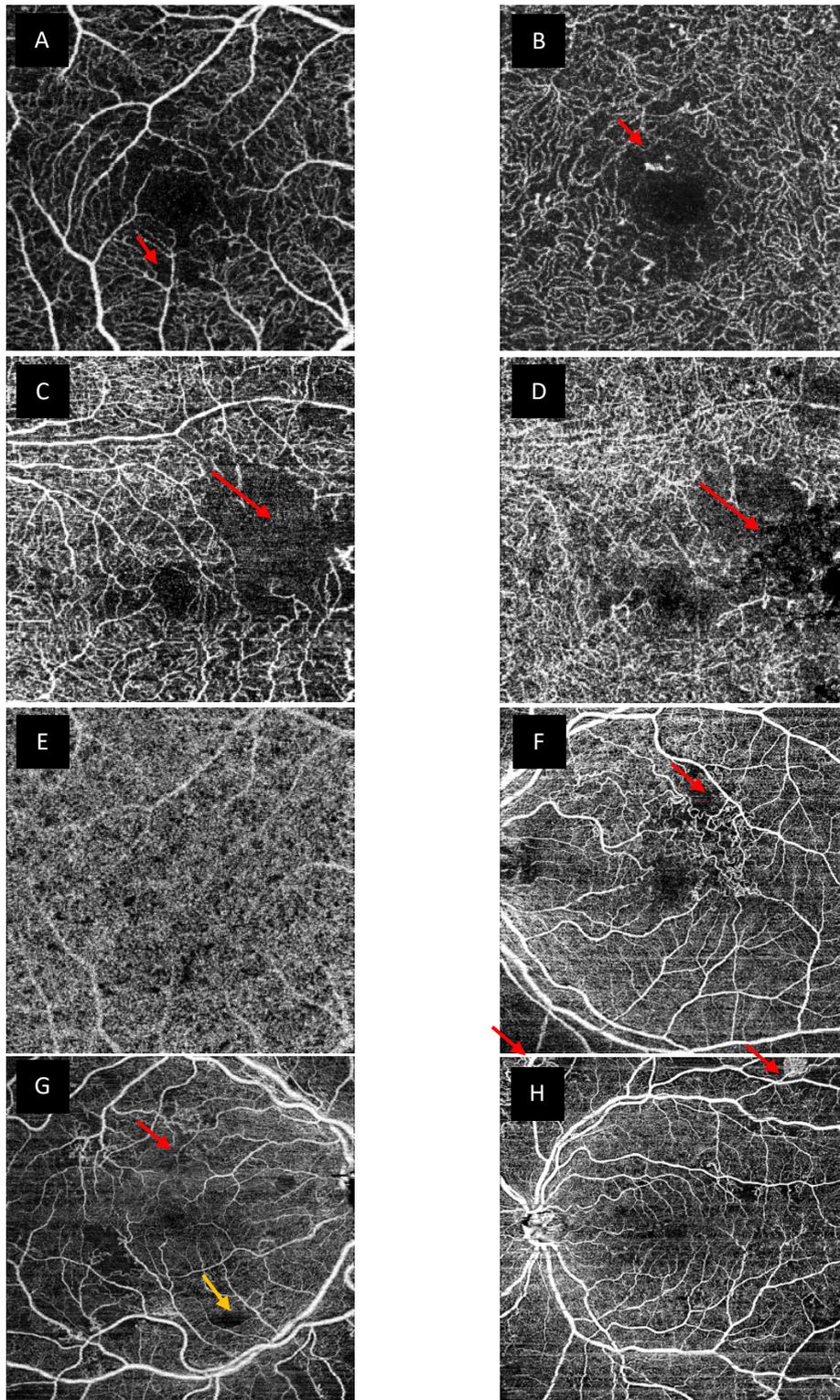


Figura 7. Ejemplos de anomalías vasculares detectadas en la OCTA de enfermos diabéticos con Retinopatía Diabética. A/ OCTA de 3x3 con alteraciones morfológicas en la zona avascular foveal (ZAF) y pérdida de densidad capilar en el plexo capilar superficial (PCS) (flecha roja). B/ OCTA de 3x3 con microaneurismas en el plexo capilar profundo (PCP) (flecha roja). C, D/ OCTA de 6x6 del PCS y PCP con alteraciones en la ZAF y pérdida de capilares temporales a la fovea (flecha roja). E/ pérdida de capilares en la coriocalyx de una OCTA de 3x3. F/ OCTA de 9x9 que muestra anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) en forma de shunts vasculares (flecha roja). G/ OCTA de 9x9 con AMIR (flecha roja), pérdidas de capilares (flecha amarilla). H/ OCTA de 12x12 con zonas de isquemia capilar y neovasos periféricos (flecha roja).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DEL TRABAJO

En pacientes diabéticos tipo 1, antes de la aparición de signos clínicos vasculares de la Retinopatía Diabética, existen cambios a nivel de los plexos capilares retinianos y de la coriocalilar, detectables con técnicas diagnósticas como la OCTA.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Valorar los cambios en el flujo capilar a nivel de los plexos capilares retinianos superficiales y profundos en pacientes DM1 sin signos de RD comparados con un grupo de sujetos sanos de edades similares.

Objetivos secundarios:

- Valorar los cambios a nivel del flujo de la coriocalilar en pacientes DM1 sin RD objetivable comparado con un grupo control.
- Valorar las modificaciones en el tamaño y morfología de la Zona Avascular Foveal en los plexos capilares retinianos superficiales y profundos de pacientes DM1 sin RD.
- Valorar zonas de falta de perfusión o anomalías anatómicas en los capilares retinianos y en la coriocalilar de pacientes DM1 sin RD.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se desarrolló siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y previa aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) con número de expediente PI17/0298 (Anexo 1).

Se realizó un estudio prospectivo, transversal y unicéntrico, de un grupo de DM1 y controles sanos de edades similares desde septiembre del 2020 hasta marzo del 2021. Las pruebas se realizaron en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza por dos observadores experimentados. Se estudió el flujo y las anomalías microvasculares retinianas y coroideas mediante OCTA en ambos grupos.

Para la realización del estudio se contó también con la Beca de Colaboración en Departamentos Universitarios, otorgada por el Ministerio de Educación y Formación Profesional (Anexo 2).

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Grupo DM1: los pacientes que formaban este grupo debían tener un tiempo de evolución de la enfermedad superior a 10 años, sin presentar signos oftalmológicos de RD, ni en la exploración con oftalmoscopia indirecta, retinografía de campo amplio ni OCT.

Los **criterios de inclusión** fueron los siguientes:

- Pacientes DM de más de 10 años de evolución confirmada y controlada por el Servicio de Endocrinología.
- Edad comprendida entre los 18 y 65 años.
- Raza caucásica.
- Firma de consentimiento informado.
- Agudeza visual (AV) igual o superior a 20/25 en la escala de Snellen.
- Defectos de refracción inferiores a 5 D de esfera o 3 D de astigmatismo.
- Cristalino transparente u opacidades cristalinas inferior a 1.0 en la escala de *Lens Opacities Classification System III (LOCS III)*^[38].

Los **criterios de exclusión** fueron:

- Hallazgos de cualquier signo de RD a nivel del fondo de ojo.
- Presión intraocular (PIO) superior a 20 mm Hg mediante tonometría de aplanación de Goldman o anomalías de la cabeza de nervio óptico sugerentes de padecer glaucoma.
- Antecedente de cualquier patología oftalmológica.
- Antecedente de cirugía ocular incluyendo cirugía de catarata.
- Patología sistémica mal controlada incluyendo cardiovascular.

Grupo control: el grupo control fueron personal sanitario o familiares voluntarios pareados por edad con el grupo DM1. Los criterios de inclusión fueron los mismos que los del grupo DM1 salvo el padecimiento de la enfermedad y los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- PIO superior a 20 mm Hg mediante tonometría de aplanación de Goldman o anomalías de la cabeza de nervio óptico sugerentes de padecer glaucoma.
- Antecedente de cualquier patología oftalmológica.
- Antecedente de cirugía ocular incluyendo cirugía de catarata.
- Antecedente de DM de cualquier tipo.
- Patología sistémica mal controlada incluyendo cardiovascular.

PROTOCOLO EXPLORATORIO

Todos los sujetos estudiados siguieron el siguiente protocolo exploratorio:

Historia clínica del sujeto incluyendo edad y fecha de nacimiento, antecedentes personales y familiares, medicaciones habituales y cualquier antecedente oftalmológico. En los pacientes DM1 se incluyó el control glucémico, HbA1c, tratamiento para su DM, control de su tensión arterial y perfil lipídico.

EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

La exploración oftalmológica incluyó:

- AV mejor corregida (AVMC) en la escala de ETDRS. Para la realización de las pruebas estadísticas, la AV se convirtió en unidades LogMAR.
- Refracción objetiva valorada mediante autorrefractómetro.
- Biomicroscopía de polo anterior y polo posterior con lámpara de hendidura.
- Toma de PIO con tonómetro de aplanación de Goldman.
- Oftalmoscopia indirecta.
- Retinografía de campo amplio con retinógrafo Clarus 500 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, EEUU).
- SS-OCT y OCTA de 3x3 mm con DRI-Triton SS-OCT (Topcon Eye Care Company, Tokio, Japón). Las imágenes *en face* de los angiogramas se segmentaron automáticamente por el software del aparato para definir el PCS, PCP y CC. Tras la obtención de las imágenes de la OCTA se aseguró el centrado y la calidad de la imagen, descartando aquellas en las que se detectaban áreas de hiporreflectividad compatibles con artefactos. Se realizó una medida manual de los diámetros horizontales y verticales (medidos en μm), así como del área de la ZAF (valorada en μm^2) tanto a nivel del PCS como del PCP, considerándose FAZ la zona con ausencia de flujo (Figura 8). Todas las medidas las realizó el mismo investigador. La densidad vascular la obtuvo el software del aparato en la zona foveal y parafoveal. Se consideró parafovea la zona comprendida entre los anillos de 1 y 3 mm de diámetro centrados en la ZAF. La densidad vascular se valoró como el % del área total que está ocupada por vasos sanguíneos (% de píxeles con señal positiva respecto a los píxeles totales en el área de interés). Se modificaron de modo manual los puntos del corte del PCP y de la CC a nivel de la imagen del PCS para obtener automáticamente datos de flujo de estos dos plexos. El DRI-Triton SS-OCT por defecto da únicamente el flujo a nivel del PCS. Se estudiaron todas las anomalías morfológicas tanto de la ZAF como de los capilares de los distintos plexos.

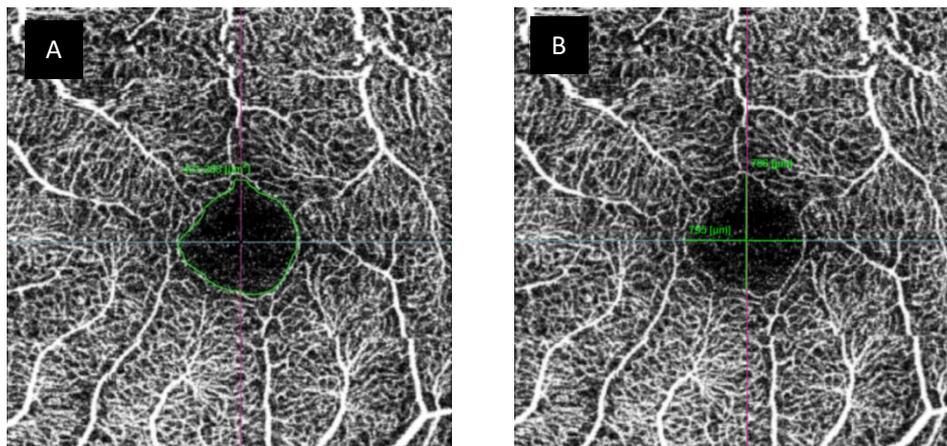


Figura 8 a y b. Área y diámetros horizontal y vertical de la zona avascular foveal delimitada por el plexo capilar superficial calculados manualmente. El área queda expresada en μm^2 y los diámetros en μm .

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para este estudio, inicialmente todas las variables fueron recogidas en bases de datos del programa Excel 2021 para Mac, versión 16.49 y posteriormente la información se importó al programa informático Statistical Package for the Social Sciences (SPSS versión 25.0, SPSS Statistics, IBM, Armonk, NY, EEUU) para la realización del análisis estadístico. En los resultados, los datos se expresan en forma de media y desviación estándar para las variables cuantitativas, y en número de casos y porcentaje para las variables cualitativas.

Previo al estudio de las variables cuantitativas, se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov, comprobando que las variables a estudio presentaban una distribución de valores ajustada a la normalidad, por lo que se usaron test paramétricos para el análisis de las mismas.

Primero se realizó un análisis descriptivo de la muestra conforme a variables demográficas y características clínicas. Posteriormente se analizaron las diferencias entre el grupo DM1 y el grupo control en cuanto al resultado de las pruebas estructurales oftalmológicas del protocolo exploratorio. Para determinar la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre las medias del grupo control y el grupo DM1, se empleó el test de la t de Student para muestras independientes. Para la valoración de la correlación entre las distintas variables se utilizó el test de correlación de Pearson.

Para todos los análisis, se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudió un total de 46 ojos de 46 pacientes DM1. Tras analizar la calidad de la imagen, y la no presencia de artefactos que impidiera una correcta valoración de las mismas, se excluyeron 6 ojos. La muestra quedó compuesta por 40 ojos de 40 pacientes DM1 con una edad media de $41,70 \pm 11,48$ años (rango 21-66) y una distribución por sexos de 20 mujeres y 20 hombres. El grupo control incluyó un total de 72 ojos, con una edad media $42,78 \pm 13,70$ años (rango 26-64) y una distribución por sexos de 39 mujeres y 33 hombres. No hubo diferencias estadísticas entre ellos.

En la Tabla 2 quedan recogidos los datos endocrinológicos del grupo DM, con una duración media de su enfermedad de $24,88 \pm 8,42$ años y una HbA1c media en el momento del estudio de $7,76 \pm 1,06\%$.

Los datos de AV logMAR, EE, LA y PIO de ambos grupos quedan recogidos en la Tabla 3.

GRUPO DM1	Media\pmDS
Duración de la diabetes (años)	24,88 \pm 8,42
Edad al diagnóstico (años)	16,55 \pm 12,05
Hemoglobina glicosilada (%)	7,76 \pm 1,06
Glucemia	177,00 \pm 90,53
Colesterol total	168,62 \pm 27,56
Colesterol HDL	58,06 \pm 13,69
Colesterol LDL	101,65 \pm 24,36

Tabla 2. Datos del grupo de diabéticos incluyendo tiempo de evolución, edad al diagnóstico, control glucémico y lipídico.

	GRUPO CONTROL		GRUPO DM1		P
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	
AV (LogMAR)	-0,113	0,07	-0,130	0,01	0,910
EE (D)	-1,141	2,65	-0,85	1,70	0,526
LA (mm)	23,91	1,37	23,43	1,00	0,106
PIO (mmHg)	16,85	2,47	16,59	3,00	0,150

Tabla 3. Medias y desviaciones estándar (DS) respectivas de la agudeza visual (AV) medida en escala LogMAR, equivalente esférico (EE) en dioptrías (D), longitud axial (LA) en mm y presión intraocular (PIO) en mm Hg. p: significación estadística. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control y DM1.

El flujo a nivel de los distintos plexos presentaba una distribución normal tras su valoración con el test de Kolmogorov-Smirnov, procediéndose a analizar las medias mediante el test de la t de Student.

A nivel del PCS el grupo de los DM1 presentaba menor flujo en las áreas estudiadas: central (C), superior (S), temporal (T), nasal (N) e inferior (I) que el grupo de los sujetos sanos (Tabla 4). No se objetivaron diferencias en el tamaño de la ZAF entre ambos

grupos, pero sí en el diámetro horizontal de la ZAF, siendo la ZAF en los DM1 menos circular que la de los sujetos sanos.

	GRUPO CONTROL	GRUPO DM1	P
PCS C	21,54±5,78	19,92±3,05	<0,001
PCS S	49,05±4,64	45,60±3,55	<0,001
PCS T	46,86±3,02	43,72±3,31	<0,001
PCS N	46,33±3,40	42,74±3,08	<0,001
PCS I	49,70±3,67	45,44±3,48	<0,001
ZAF área	248,80±83,27	281,45±104,03	0,072
ZAF Ø horizontal	577,09±120,36	627,60±125,39	0,038
ZAF Ø vertical	534,63±118,85	564,20±142,20	0,243

Tabla 4. Diferencias entre el PCS del grupo de los DM1 y de los sujetos control. Las diferencias que alcanzaron significación estadística quedan remarcadas en rojo ($p < 0,05$). Abreviaturas: DM: diabetes mellitus; PCS: plexo capilar superficial; C: central; S: superior; T: temporal; N: nasal; I: inferior; ZAF: zona avascular foveal; Ø: diámetro; p: significación estadística. El flujo queda expresado como % de píxeles con señal positiva respecto al total de píxeles del área de interés, el área de la ZAF en μm^2 y los diámetros en μm .

Estudiando el flujo del PCP se objetivaron diferencias significativas en todos los cuadrantes exceptuando en C, donde no hubo diferencias entre el grupo control y el grupo de DM1 (Tabla 5). El área de la ZAF y los diámetros fueron similares en ambos grupos.

	GRUPO CONTROL	GRUPO DM1	P
PCP C	20,86±4,98	20,39±3,96	0,609
PCP S	50,85±3,99	49,21±3,39	0,031
PCP T	47,46±3,43	45,35±2,83	0,001
PCP N	49,67±4,01	47,38±3,19	0,002
PCP I	53,72±4,91	49,96±3,53	<0,001
ZAF área	287,95±94,46	291,50±87,16	0,84
ZAF Ø horizontal	670,91±126,58	682,5±133,50	0,650
ZAF Ø vertical	562,23±100,78	552,82±117,06	0,656

Tabla 5. Diferencias entre el PCP del grupo de los DM1 y de los sujetos control. Las diferencias que alcanzaron significación estadística quedan remarcadas en rojo ($p < 0,05$). Abreviaturas: DM: diabetes mellitus; PCP: plexo capilar profundo; C: central; S: superior; T: temporal; N: nasal; I: inferior; ZAF: zona avascular foveal; Ø: diámetro; p: significación estadística. El flujo queda expresado como % de píxeles con señal positiva respecto al total de píxeles del área de interés, el área de la ZAF en μm^2 y los diámetros en μm .

Por último, en el estudio del flujo a nivel de la CC sólo alcanzó diferencias estadísticamente significativas en flujo central, que fue superior en el grupo de los DM1 (Tabla 6).

	GRUPO CONTROL	GRUPO DM1	P
CC C	50,70±4,32	53,64±2,62	<0,001
CC S	52,04±3,46	51,45±1,84	0,240
CC T	54,54±2,40	53,92±1,96	0,166
CC N	53,12±2,82	52,92±1,81	0,657
CC I	53,76±3,29	52,70±2,45	0,078

Tabla 6. Diferencias entre la CC del grupo de los DM1 y de los sujetos control. Las diferencias que alcanzaron significación estadística quedan remarcadas en rojo ($p < 0,05$). Abreviaturas: DM: diabetes mellitus; CC: coriocapilar; C: central; S: superior; T: temporal; N: nasal; I: inferior; p: significación estadística. El flujo queda expresado como % de píxeles con señal positiva respecto al total de píxeles del área de interés.

En el grupo de los DM1, se estudiaron la correlación entre la edad, los flujos en los distintos plexos, así como el área y los diámetros horizontales y verticales de la ZAF. Como hemos comentado, al seguir los datos de flujo vascular una distribución normal se empleó el test de correlación de Pearson.

La edad solo presentó una correlación negativa con el flujo central de la CC; a mayor edad había un menor flujo con en la CC central (-0,414, $p=0,008$).

El flujo a nivel del PCS central tenía también una correlación negativa con el área de la ZAF, a mayor flujo menor área de la ZAF y con los diámetros horizontal y vertical de la ZAF del PCS. Presentaba una correlación positiva con la ZAF del PCP (Tabla 7).

El flujo central a nivel del PCP tenía también una correlación negativa con el área de la ZAF profunda, y con los diámetros horizontales y verticales de la ZAF a nivel del PCP.

La CC central tenía una correlación negativa con la edad y con algún área de la CC (correlación negativa con la CC S -0,387, $p=0,014$ y positiva con la CC N 0,331 $p=0,037$).

	PCS ZAF	PCS ZAF Ø HOR	PCS ZAF Ø VER	PCP ZAF	PCP ZAF Ø HOR	PCP ZAF Ø VERT
PCS C	-0,711 $p<0,0001$	-0,677 $p<0,0001$	-0,762 $p<0,0001$	+0,740 $p<0,0001$	-0,770 $p<0,0001$	-0,677 $p<0,0001$
PCP C				-0,744 $p<0,0001$	-0,778 $p<0,0001$	-0,680 $p<0,0001$

Tabla 7. Correlaciones significativas encontradas en la valoración de los plexos vasculares y la FAZ mediante el test de correlación de Pearson.

HALLAZGOS MORFOLÓGICOS A NIVEL DE LOS PCS Y PCP DEL GRUPO DE LOS DM1

Se realizó un análisis morfológico de las alteraciones presentes en cada uno de los plexos. Todas las imágenes se revisaron por dos exploradores habituados a ello, y se hizo por consenso.

Se estudiaron las alteraciones en la ZAF (en PCS y PCP), la presencia de cierto grado de isquemia o isquemia franca, la aparición de MA o macroaneurismas y la normalidad. Se consideró isquemia +/- cuando impresionaba de haber una disminución de los capilares sin que hubiera desaparición total de los mismos. Como podemos ver en la Tabla 8 las anomalías en la morfología de la ZAF predominaron en el PCS (Figura 9A, D). Se detectó cierto grado de isquemia en cualquiera de los plexos capilares, aunque la isquemia

franca predominó en el PCS (Figura 9A, D). La presencia de MA fue más frecuente en el PCP y en un caso se observó un aneurisma de mayor tamaño. Los MA, como se observa en la Figura 9A, B, D, E, se encontraron con frecuencia alrededor de zonas de no perfusión. Se consideró normal un porcentaje bajo de las imágenes revisadas, predominando la normalidad de la CC (Figura 9C), aunque hubo un 40% presentó algún grado de isquemia (Figura 9F).

	PCS	PCP	CC
Anomalías ZAF	55%	5%	
Isquemia +/-	30%	47,5%	30%
Isquemia franca	60%	37,5%	10%
MA	35%	47,5%	
Macroaneurisma		2,5%	
Normal	10%	15%	60%

Tabla 8. Anomalías detectadas a nivel de los plexos capilares retinianos superficial y profundo y la coriocalilar en DM1. Abreviaturas: PCS: plexo capilar superficial; PCP: plexo capilar profundo; CC: coriocalilar; ZAF: zona avascular foveal; MA: microaneurismas.

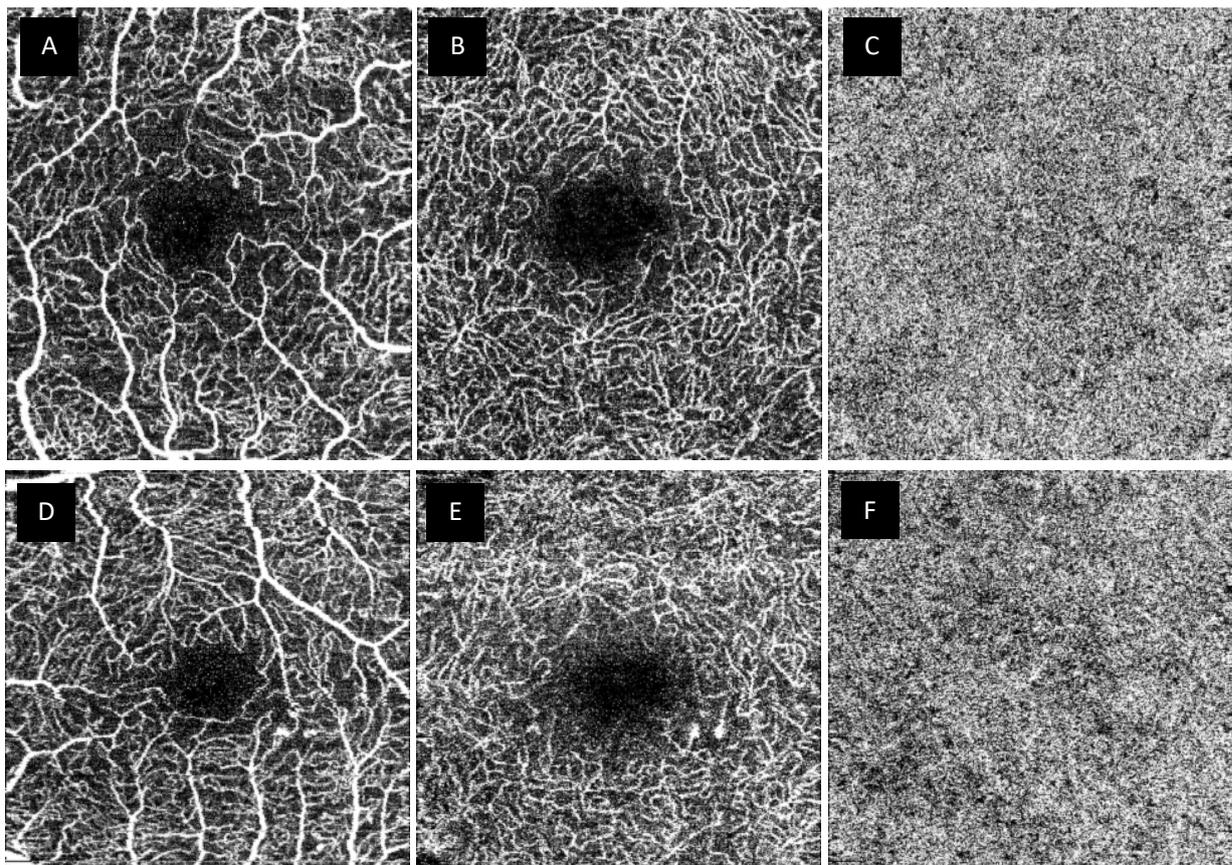


Figura 9. Ejemplo de anomalías detectadas en dos ojos, a nivel de los distintos plexos. Cada una de las hileras corresponde a un ojo, A y D plexo capilar superficial; B y E plexo capilar profundo; C y F: coriocalilar. Figura 9A: se observan anomalías de la zona avascular foveal e isquemia; 9B: isquemia +/-; 9C: coriocalilar normal. 9D: isquemia +/- y 3 microaneurismas; 9E: microaneurismas rodeados de zonas de falta de perfusión; 9F: pérdida de capilares a nivel de la coriocalilar.

DISCUSIÓN

Nuestros datos muestran la existencia de cambios preclínicos valorables mediante la OCTA en pacientes DM1 de larga evolución de la enfermedad, sin signos evidenciables de RD mediante oftalmoscopia y retinografía de campo amplio. Es importante la detección de estos cambios antes de la instauración de los primeros signos vasculares reconocibles a nivel del fondo de ojo, para poder actuar antes de que la enfermedad esté instaurada y establecer un mejor control en aquellos enfermos con mayor riesgo de progresión a una RD. Estos cambios harían de biomarcadores del desarrollo de la retinopatía. En el momento actual, la única manera de prevenir el desarrollo de la RD es establecer un control estricto de la glucemia y de otros factores de riesgo vasculares. Las opciones terapéuticas se instauran una vez que ya existen complicaciones microvasculares visibles a nivel del fondo de ojo. La utilización de diversos biomarcadores o pruebas, tanto analíticos como en la exploración anatómica, como sería el caso de la OCTA, nos permiten reconocer cambios funcionales y estructurales en pacientes sin RD y para en un futuro próximo establecer estrategias neuroprotectoras que puedan evitar el desarrollo de la RD.

En nuestro grupo DM1, los pacientes tenían una larga evolución de la enfermedad (media de 24 años) y un control metabólico bueno, manteniendo cifras de HbA1c medias de 7,7%. Las recomendaciones del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) para evitar la progresión de la RD es el mantenimiento de cifras de HbA1c inferiores a 7%, en ocasiones difícil de obtener en enfermos de tan larga evolución^[39,40]. Se ha visto que hay enfermos con DM1 de larga evolución que no desarrollan lesiones de RD, y se ha relacionado con la persistencia de una secreción residual valorada por la presencia del péptido C superactivo^[4], que proteja de las hipoglucemias y del desarrollo de complicaciones crónicas^[5,41].

Modificaciones en la ZAF

Como se demostró usando AGF, el aumento de la ZAF es consecuencia de la oclusión de los capilares retinianos circundantes, y está claramente relacionada con la gravedad de la RD^[42]. Utilizando la OCTA y en nuestra serie de DM sin RD, no hemos encontrado diferencias en el tamaño de las ZAF en ninguno de los dos plexos vasculares retinianos estudiados. De Carlo y cols. fueron los primeros autores en valorar los cambios en la OCTA de enfermos sin RD^[43]. Incluyeron 61 ojos de 39 enfermos DM1 y DM2, con una edad media de 60 años, sin proporcionar datos del tiempo de evolución de la DM. Utilizando como OCTA el angioVue (RTVue-XR Avanti; Optovue, CA, EEUU), objetivaron un aumento de la ZAF en los enfermos con DM con anomalías en su forma. El área de la ZAF se valoró utilizando el programa informático ImageJ, obteniendo unos valores de ZAF discretamente superiores a los nuestros ($0,348 \pm 0,1008 \text{ mm}^2$ en DM y $0,288 \pm 0,1364$

mm² en sanos comparado con 0,281±0,104,03 mm² en DM y 248,80±83,27 en sanos en nuestra serie). Encontraron cambios morfológicos vasculares igual que hemos encontrado nosotros en nuestros pacientes. Dimitrova y cols.^[44] en 29 enfermos con DM2 sin RD con una duración media de 7,37 años y buen control glucémico (HbA1c=7,39%) encontraron, además de una disminución de la densidad vascular, un aumento de la ZAF en los enfermos DM, utilizando también angioVue de OCTA y un software específico para la valoración de la ZAF. El área de su ZAF también fue discretamente superior a la nuestra (0,37±0,11 mm² en DM y 0,31±0,10 en sanos). Takase y cols.^[45] también encontraron un aumento de la ZAF en los enfermos DM, incluso sin que tuvieran RD, en una muestra de 24 ojos. En su estudio, el tamaño de la ZAF aumentaba conforme lo hacía la gravedad de la RD. Otros trabajos han encontrado aumento de la FAZ en ojos con RD no proliferativa pero únicamente en el PCS^[44]. Hay autores que coinciden con nuestros resultados sin encontrar aumentos de la ZAF, y valorando también pacientes con DM1 como el de Carnevali^[46], Simonett y cols.^[47] y Scarinci y cols.^[48] utilizando en el primer caso el AngioPlex (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, EEUU) y en el resto el angioVue. En nuestro trabajo, aunque no hemos encontrado aumento del área, sí lo hemos hecho del diámetro horizontal pero sólo a nivel del PCS. Hay más trabajos que proporcionan datos sobre el aumento de la ZAF, pero preferentemente en enfermos con signos de RD como el de Di y cols.^[49] y Al-Sheikh y cols.^[50]; en ellos encuentran también que el aumento de la ZAF está relacionado con la gravedad de las manifestaciones de la RD.

La ZAF presenta una morfología distinta según el plexo estudiado. El estudio *en face* del PCS a nivel de la mácula muestra unos capilares que se distribuyen de manera centrípeta y terminan en un anillo rodeando la ZAF. Sin embargo, el PCP presenta unas terminaciones lobulares sin referencia direccional lo que hace más difícil precisar su cambio de morfología^[24]. En nuestro trabajo, debido probablemente a estas diferencias morfológicas, resultan mucho más evidentes los cambios a nivel del PCS. Otro de los hallazgos comunes en los enfermos DM son los cambios morfológicos en la ZAF, como cambios de sus medidas, acircularidad, radios etc. A favor de esta pérdida de su forma circular hemos observado un aumento significativo del diámetro horizontal, manteniendo un diámetro vertical invariable, lo que hace pensar que las ZAF de los diabéticos son más ovaladas en el eje horizontal que las de los sujetos normales. Di y cols.^[49], en su trabajo con pacientes con RD, tanto formas no proliferativas como proliferativas, demostraron un aumento tanto de los radios horizontales como verticales de la ZAF. En el estudio de Freiberg y cols.^[51], fueron capaces de distinguir ojos con RD de un grupo control basándose en los diámetros de la ZAF y otros datos, como el ángulo de diámetro mayor de la ZAF. En su estudio, el diámetro que estaba más aumentado era el horizontal, como ha pasado en nuestros pacientes.

Modificaciones en el flujo vascular

La valoración de las zonas de falta de perfusión o isquemia es clave en los enfermos DM, especialmente en aquellos con RD. La OCTA proporciona medidas cuantitativas de la perfusión capilar a nivel de la mácula. La presencia de isquemia macular es un factor pronóstico de cara a la función visual y a la progresión de la RD, y la pérdida de capilares a nivel periférico indica la presencia de isquemia con la consecuente secreción de VEGF y aparición de complicaciones graves de la RD^[52,53]. La AGF proporciona una valoración de la isquemia de manera subjetiva y semicuantitativa. Sin embargo, la OCTA nos da valores de perfusión y densidad capilar a nivel macular como un potencial signo de isquemia.

En nuestro estudio en DM1 de larga evolución sin RD, hemos encontrado disminución del flujo vascular en todas las áreas estudiadas (central y parafoveales) del PCS, en las áreas parafoveales del PCP y únicamente en la zona central de la CC, demostrando una clara disminución de la densidad vascular a nivel de ambos plexos retinianos, y en menor grado, a nivel de la CC. En 2018, Cao y cols.^[54] observaron una disminución de la perfusión capilar en ambos plexos retinianos y a nivel de la CC, en DM2 sin signos de RD. En su trabajo, como en el nuestro, no encontraron diferencias en la ZAF en comparación con los controles, y detectaron anomalías vasculares como MA o zonas de no perfusión capilar en un porcentaje menor que en nuestro trabajo, 11% y 25% respectivamente. Sus enfermos tenían un tiempo de evolución de la DM inferior (media de 6,6 años) y un control glucémico peor (HbA1c media 8,6%), lo que podría justificar la menor alteración a nivel vascular que en nuestros enfermos. Hay autores que han observado disminución en ambos plexos, como Dimitrova y colaboradores^[44] mientras que otros únicamente en el PCP y no en el PCS, como el caso de Simonett o Carnevali^[46,47].

En el análisis de las imágenes hemos detectado isquemia dudosa o franca en mayor proporción en el PCS que en el profundo. Esto puede deberse a la mayor dificultad de valorar la isquemia de manera subjetiva en el PCP, aunque los datos de disminución de densidad vascular han sido significativos a nivel de los dos plexos.

Al estudiar la correlación entre los distintos datos demográficos, la ZAF y la densidad vascular, la edad ha demostrado una correlación negativa con el flujo a nivel de la CC central; ha sido el único valor de flujo con correlación con la edad. Se ha visto también correlación entre los flujos centrales del PCS y del PCP con la ZAF y sus diámetros. A menor flujo a nivel central mayor era la ZAF del plexo.

Otros cambios morfológicos

La visualización de los MA en la OCTA es un hecho probado. Respecto a los hallazgos con la AGF, se ha visto que la OCTA es capaz de detectar MA en menor número que la AGF pero en cambio puede precisar su localización en PCS o PCP^[55]. Salz y colaboradores describieron que la OCTA tenía una sensibilidad y una especificidad del 85% y 75% respectivamente para detectar MA comparada con la AGF^[56].

En nuestro trabajo hemos encontrado MA en un porcentaje casi del 50% en el PCP, en mayor número que en el PCS. Como es conocido y ya han descrito otros autores, las alteraciones en la RD comienzan a nivel del PCP, y con la OCTA es más frecuente su detección a nivel del PCP^[57]. Al igual que en otros trabajos, hemos detectado MA con más frecuencia rodeando áreas de falta de perfusión, siendo una demostración de que se tratan de un indicador de isquemia retiniana^[57]. Thompson y cols. estudiando una muestra de 20 DM, casi la totalidad DM2 con buen control glucémico, sin lesiones visibles en el fondo de ojo, encontraron MA en el 75% de los enfermos^[58].

Otros autores, como Carnevalli y cols., no han detectado anomalías anatómicas en DM1^[46]. La diferencia con nuestra muestra es fundamentalmente la edad media de los enfermos (22 ± 2 años) y la duración de la enfermedad (11 ± 4 años), en ambos casos mucho menor que en nuestra serie.

Con nuestro trabajo hemos demostrado que utilizando la OCTA, una técnica no invasiva para valorar la microcirculación retiniana, podemos encontrar modificaciones en la FAZ, alteraciones en el flujo, y cambios cuantitativos no visibles mediante la exploración de fondo de ojo, en pacientes DM1 de larga evolución, pero sin signos oftalmoscópicos de RD. La imagen multimodal, incluyendo las técnicas clásicas de visualización del fondo de ojo o angiográficas, y las más modernas, como la SS-OCT, la OCTA u otras (óptica adaptativa, etc) y las pruebas de sensibilidad retiniana como la microperimetría, son el futuro para el control y seguimiento de la RD, tanto en su aparición y diagnóstico como la monitorización al tratamiento^[59].

Una de las limitaciones de nuestro estudio ha sido no utilizar una cuantificación automatizada para valorar la ZAF o utilizando un programa informático de análisis de imagen como han hecho otros autores^[43,60-62]. El DRI-Triton SS-OCT cuantifica la perfusión a nivel macular, pero la valoración de la ZAF, tanto de área como diámetro, es subjetiva. En nuestro estudio ha sido un único observador el que ha realizado las medidas, aunque lo más adecuado hubiera sido utilizar la media entre dos; sin embargo hay múltiples estudios previos que valoran la ZAF de modo manual y que han demostrado una alta reproducibilidad inter e intraobservador en su valoración^[43].

CONCLUSIONES

1. Los pacientes diabéticos tipo 1 de larga evolución y sin signos de retinopatía diabética presentan una disminución en la densidad vascular a nivel de los plexos capilares retinianos superficial y profundo comparados con sujetos sanos de una edad similar.
2. La disminución de la densidad vascular a nivel de la coriocapilar en nuestra muestra de pacientes diabéticos solo ha sido evidente en el anillo central sin afectación de la densidad vascular del área parafoveal.
3. No hemos detectado diferencias de tamaño a nivel del área de la zona avascular foveal entre los sujetos sanos y los pacientes diabéticos. Sin embargo, hemos detectado anomalías en su circularidad, con un aumento del diámetro horizontal de la zona avascular foveal en el plexo retiniano capilar superficial.
4. La OCTA detecta numerosas alteraciones morfológicas a nivel de ambos plexos capilares retinianos no objetivables en el examen del fondo de ojo.
5. Hemos detectado un mayor número de microaneurismas a nivel del plexo capilar profundo que en el plexo capilar superficial, apoyando la teoría de que el inicio de las lesiones vasculares en la retinopatía diabética es a nivel del plexo capilar profundo de la retina.
6. La OCTA es una herramienta útil para la valoración de enfermos con diabetes mellitus previo al desarrollo de retinopatía diabética ya que permite valorar cambios en la densidad vascular, cambios en el área y morfología de la zona avascular foveal y anomalías en la microvascularización retiniana y coroidea.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(suppl.1):81-90.
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107843.
3. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44:15-33.
4. Sun JK, Keenan HA, Cavallerano JD, Asztalos BF, Schaefer EJ, Sell DR, et al. Protection from retinopathy and other complications in patients with type 1 diabetes of extreme duration: The Joslin 50-year medalist study. *Diabetes Care* 2011;34(4):968-74.
5. Lachin JM, McGee P, Palmer JP. Impact of c-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 2014;63(2):739-48.
6. Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: Both sides of the story. *Diabetes Care* 2013;36(suppl.2):0-3.
7. Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. *Diabetes Care* 2011;34(10):2158-63.
8. Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM, Sattar N, Petrie JR. Insulin resistance in type 1 diabetes: What is «double diabetes» and what are the risks? *Diabetologia* 2013;56(7):1462-70.
9. Klein R, Klein BEK, Moss SE. The wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: A review. *Diabetes Metab Rev* 1989;5(7):559-70.
10. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, Lee R, Wang YX, Tan G, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(2):140-9.
11. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376(9735):124-36.
12. Zhang B, Chou Y, Zhao X, Yang J, Chen Y. Early Detection of Microvascular Impairments With Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Patients Without Clinical Retinopathy: A Meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2021;222:226-37.
13. Johannesen SK, Viken JN, Vergmann AS, Grauslund J. Optical coherence tomography angiography and microvascular changes in diabetic retinopathy: a systematic review. *Acta Ophthalmol* 2019;97(1):7-14.
14. Kanski J, Bowling B. *Oftalmología Clínica: Un Enfoque Sistemático*. 8ª ed. España: Elsevier; 2016.
15. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44:S151-67.
16. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia* 2018;61(9):1902-12.
17. Kuwabara T, Cogan D. Retinal vascular patterns: VI. Mural cells of the retinal capillaries. *Arch Ophthalmol* 1963;69(4):492-502.

18. Cogan D, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns: IV. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1961;66(3):366-78.
19. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology* 2020;127(1):66-145.
20. Kolb H. Simple Anatomy of the Retina. *Webvision Organ Retin Vis Syst* 1995;1-24.
21. Ramón y Cajal S. La rétine des vertébrés. *Cellule* 1893;9:119-257.
22. Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Pinilla I. Cellular Characterization of OCT and Outer Retinal Bands Using Specific Immunohistochemistry Markers and Clinical Implications. *Ophthalmology* 2018;125(3):407-22.
23. Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. *Prog Retin Eye Res* 2001;20(6):799-821.
24. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, et al. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep* 2017;7(2016):1-11.
25. Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Sánchez-Sáez X, Kutsyr O, Albertos-Arranz H, Fernández-Sánchez L, et al. Interpretation of OCT and OCTA images from a histological approach: Clinical and experimental implications. *Prog Retin Eye Res* 2020;77:100828.
26. Delaey C, Van De Voorde J. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res* 2000;32(6):249-56.
27. Khadamy J, Abri Aghdam K, Falavarjani K. An update on optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *J Ophthalmic Vis Res* 2018;13(4):487-97.
28. Tran K, Pakzad-Vaezi K. Multimodal imaging of diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29(6):566-75.
29. Agemy SA, Sripsema NK, Shah CM, Chui T, Garcia PM, Lee JG, et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina* 2015;35(11):2353-63.
30. Choma M, Sarunic M, Yang C, Izatt J. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express* 2003;11(18):2183-9.
31. Costa RA, Skaf M, Melo LAS, Calucci D, Cardillo JA, Castro JC, et al. Retinal assessment using optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 2006;25(3):325-53.
32. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res* 2018;64:1-55.
33. Zhang A, Zhang Q, Chen C-L, Wang RK. Methods and algorithms for optical coherence tomography-based angiography: a review and comparison. *J Biomed Opt* 2015;20(10):100901.
34. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image artifacts in Optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2163-80.
35. Matsunaga DR, Yi JJ, De Koo LO, Ameri H, Puliafito CA, Kashani AH. Optical Coherence Tomography Angiography of Diabetic Retinopathy in Human Subjects. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin* 2015;46(8):796-805.
36. Bandello F, Corbelli E, Carnevali A, Pierro L, Querques G. Optical Coherence Tomography Angiography of Diabetic Retinopathy. *Dev Ophthalmol* 2016;56:107-12.

37. Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, Wang RK, Puliafito CA, Kashani AH. Quantifying Microvascular Density and Morphology in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(9):362-70.
38. Chylack LT, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, et al. The Lens Opacities Classification System III. *Arch Ophthalmol* 1993;111(6):831-6.
39. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Relationship of Glycemic Exposure (HbA1c) to the Risk of Development and Progression of Retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44(8):968-83.
40. Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, Sivitz W, Gubitosi-Klug R, Malone J, et al. Risk factors for retinopathy in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC study. *Diabetes Care* 2019;42(5):875-82.
41. Oram RA, Jones AG, Besser REJ, Knight BA, Shields BM, Brown RJ, et al. The majority of patients with long-duration type 1 diabetes are insulin microsecretors and have functioning beta cells. *Diabetologia* 2014;57(1):187-91.
42. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Palta M, Groo A, Korth K. Abnormalities of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102(9):1286-93.
43. De Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2364-70.
44. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative Retinal Optical Coherence Tomography Angiography in Patients With Diabetes Without Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(1):190-6.
45. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2377-83.
46. Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, Tomasso L, Querques L, Zerbini G, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2017;54(7):695-702.
47. Simonett JM, Scarinci F, Picconi F, Giorno P, De Geronimo D, Di Renzo A, et al. Early microvascular retinal changes in optical coherence tomography angiography in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 2017;95(8):751-5.
48. Scarinci F, Picconi F, Giorno P, Boccassini B, De Geronimo D, Varano M, et al. Deep capillary plexus impairment in patients with type 1 diabetes mellitus with no signs of diabetic retinopathy revealed using optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol* 2018;96(2):264-5.
49. Di G, Weihong Y, Xiao Z, Zhikun Y, Xuan Z, Yi Q, et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(5):873-9.
50. Al-Sheikh M, Akil H, Pfau M, Sadda SR. Swept-Source OCT Angiography Imaging of the Foveal Avascular Zone and Macular Capillary Network Density in Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(8):3907-13.

51. Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, Wirth MA, Becker MD, Michels S. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(6):1051-8.
52. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fluorescein Angiographic Risk Factors for Progression of Diabetic Retinopathy. ETDRS report number 13. *Ophthalmology* 1991;98(5):834-40.
53. Sakata K, Funatsu H, Harino S, Noma H, Hori S. Relationship of Macular Microcirculation and Retinal Thickness with Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2007;114(11):2061-9.
54. Cao D, Yang D, Huang Z, Zeng Y, Wang J, Hu Y, et al. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2018;55(5):469-77.
55. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: A prospective pilot study. *Am J Ophthalmol* 2015;160(1):35-44.
56. Salz DA, de Carlo TE, Adhi M, Moulton E, Choi W, Bauman CR, et al. Select Features of Diabetic Retinopathy on Swept-Source Optical Coherence Tomographic Angiography Compared With Fluorescein Angiography and Normal Eyes. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(6):644-50.
57. Couturier A, Mané V, Bonnin S, Erginay A, Massin P, Gaudric A, et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2384-91.
58. Thompson IA, Durrani AK, Patel S. Optical coherence tomography angiography characteristics in diabetic patients without clinical diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2019;33(4):648-52.
59. Mustafi D, Saraf SS, Shang Q, Olmos de Koo LC. New developments in angiography for the diagnosis and management of diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;167:108361.
60. Hwang TS, Gao SS, Liu L, Lauer AK, Bailey ST, Flaxel CJ, et al. Automated Quantification of Capillary Nonperfusion Using Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(4):367-73.
61. Zhang M, Hwang TS, Dongye C, Wilson DJ, Huang D, Jia Y. Automated Quantification of Nonperfusion in Three Retinal Plexuses Using Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(13):5101-6.
62. Sun Z, Yang D, Tang Z, Ng DS, Cheung CY. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: an updated review. *Eye (Lond)* 2021;35(1):149-61.

ANEXO 1



Comité de Ética de la Investigación de la CA de Aragón Informe sobre Trabajos académicos

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEI Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) ha recibido la declaración relativa al trabajo académico:

Alumna: María Sopeña Pinilla
Directora: Isabel Pinilla Lozano

2º. Que, según consta en la declaración del tutor, dicho trabajo se enmarca íntegramente dentro de los objetivos del proyecto de investigación ya evaluado:

Título: VALORACIÓN DE LAS MODIFICACIONES EN EL ESPESOR RETINIANO TOTAL Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS Y CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA EN DIABÉTICOS TIPO I SIN RETINOPATÍA

Revisado por el CEICA

3º. Considera que

- El Tutor/Director garantiza el cumplimiento de los principios éticos y legales aplicables, la confidencialidad de la información, la obtención del permiso para el acceso a los datos (si procede), el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

4º. Por lo que este CEI considera adecuada la realización del trabajo académico en estas condiciones.

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS
MARIA - DNI
03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ
HINJOS MARIA - DNI
03857456B
Fecha: 2020.12.20
18:25:58 +01'00'

María González Hincos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO 2

Sr/Sra. D/Dña.
SOPEÑA PINILLA, MARIA

CREDENCIAL BECA-COLABORACIÓN CURSO 2020/2021

De conformidad con lo dispuesto en la Resolución de 24 de junio de 2020 (BOE de 01 de julio de 2020) por la que se convocan Becas de Colaboración en Departamentos Universitarios para el curso académico 2020/2021, pongo en su conocimiento que por Resolución del Director General de Planificación y Gestión Educativa le ha sido concedida una beca con las características que se especifican:

CLASE DE BECA: **Beca Colaboración**
 CUANTÍA:
 CURSO Y ESTUDIOS: **6 ° Graduado o Graduada en Medicina por la Universidad de Zaragoza**
 UNIVERSIDAD: **UNIV. DE ZARAGOZA**
 DEPARTAMENTO DE COLABORACIÓN: **CIRUGÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

El importe de la beca le será ingresado en la cuenta y entidad bancaria indicada por Vd. en la solicitud de la beca, cuyos datos son los siguientes:

Son obligaciones de los becarios de Colaboración entre otras:

- Seguir durante el curso 2020/2021, por enseñanza oficial, los estudios en los que se encuentra matriculado.
- Prestar su colaboración en la universidad en la que está matriculado en el curso 2020/2021, a razón de tres horas diarias durante siete meses y medio a contar desde la fecha de incorporación al destino en los términos recogidos en el proyecto de colaboración. En el caso de enseñanzas no presenciales, ver artículo 5. e) de la convocatoria.
- Dentro del mes siguiente a la finalización de la colaboración, presentar certificación acreditativa del Departamento de haber prestado la colaboración en los términos previstos en el proyecto, en la unidad de becas de su Universidad.

Contra dicha Resolución, que pone fin a la vía administrativa, podrá interponer recurso potestativo de reposición en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a la fecha de su notificación, ante la Secretaría de Estado de Educación, o ser impugnada mediante la interposición de recurso contencioso-administrativo ante la Sala de lo Contencioso-Administrativo de la Audiencia Nacional, conforme a lo establecido en el artículo 11.1 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, y artículo 66 de la Ley Orgánica 6/1985, de 1 de julio, del Poder Judicial, en la redacción dada por la Ley Orgánica 6/1998, de 13 de julio, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la fecha de su notificación, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 46.1. de la citada Ley 29/1998.

Madrid, 06 de noviembre de 2020
 EL DIRECTOR GENERAL DE
 PLANIFICACIÓN Y GESTIÓN EDUCATIVA

CSV: 399716847654531678759910 - Verificable en <https://sede.educacion.gob.es/cid> y Carpeta Ciudadana <https://sede.administracion.gob.es>

