

Validez y confiabilidad del protocolo angio-disco para la medición de la densidad vascular en glaucoma

Validity and reliability of the angio-disc protocol for the measurement of vascular density glaucoma

Elizabeth Carolina González-Morales¹ ; Lina María Vera-Cala¹ ; Paul Anthony Camacho-López¹ ;
Juan Camilo Parra-Restrepo^{1,2} 

*carog3nd@gmail.com

Forma de citar: González Morales EC, Vera Cala LM, Camacho López PA, Parra Restrepo JC. Validez y confiabilidad del protocolo angio-disco para la medición de la densidad vascular en glaucoma. Salud UIS. 2024; 56: e24036. doi: <https://doi.org/10.18273/saluduis.56.e:24036> 

Resumen

Introducción: el glaucoma se ha considerado una de las principales causas de ceguera irreversible a nivel mundial y es por eso que actualmente surgen nuevas tecnologías orientadas en detectar cambios más precoces de daño glaucomatoso con el propósito de facilitar un diagnóstico y seguimiento más oportunos. **Objetivo:** evaluar la validez y confiabilidad del protocolo angio-disco para la medición de la densidad vascular en personas mayores de 18 años con y sin diagnóstico de Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA). **Metodología:** estudio retrospectivo de tecnologías diagnósticas. Se incluyeron 400 ojos aleatorizados de 400 participantes 251 con GPAA y 149 sanos. **Resultados:** se observó una reducción de la densidad vascular en el grupo de GPAA en comparación con el grupo control. La capacidad diagnóstica del protocolo angio disco para discriminar sanos y GPAA fue buena en casi todos los parámetros, las mejores AUC se encontraron en la imagen completa del disco AUC 0,94, S:91,2 % y E:84,56 %, sector peripapilar AUC 0,92, S:85,26 % y E:84,56 % y hemicampo peripapilar superior e inferior con AUC 0,90, S: 85,66 % - 86,45 % y E:81,21 % - 84,56 % respectivamente. El mejor punto de corte para discriminar entre sanos y enfermos se identificó en la imagen completa del disco con un valor de $\geq 48,22$, AUC de 0.94, alcanzando una sensibilidad de 91,24 % y especificidad de 84,56 %. con valor $p < 0,001$ Las razones de verosimilitud, LR+ de 5,91 y LR- de 0,10, refuerzan adecuadamente la capacidad del test para confirmar o descartar GPAA. La reproducibilidad en ambos grupos fue $> 0,9$. Se obtuvo una correlación positiva fuerte al comparar los parámetros de densidad vascular en relación a los valores de capa de fibras nerviosas por tomografía. **Conclusiones:** el protocolo angio disco podría considerarse como una herramienta diagnóstica complementaria al diagnóstico clínico del GPAA.

Palabras claves: Angiografía por tomografía; Glaucoma; Nervio óptico; Densidad vascular.

¹ Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

² Universidad de Miami, Miami, Estados Unidos.

Abstract

Introduction: The glaucoma has been considered one of the leading causes of irreversible blindness worldwide, which is why new technologies aimed at detecting earlier changes in glaucomatous damage are emerging to facilitate more timely diagnosis and monitoring. **Objective:** To evaluate the validity and reliability of the angio disc protocol for measuring vascular density in individuals over 18 years old with and without a diagnosis of Primary Open-Angle Glaucoma (POAG). **Methodology:** Retrospective study of diagnostic technology. It included 400 randomized eyes from 400 participants, 251 with POAG and 149 healthy individuals. **Results:** A reduction in vascular density was observed in the GPAA group compared to the control group. The diagnostic capacity of the angio disc protocol to discriminate healthy and POAG was good in almost all parameters, the best AUC were found in the complete image of the disc AUC 0,94, S:91.2 % and E:84.56 %, peripapillary sector AUC 0,92, S :85,26% and E:84.56% and superior and inferior peripapillary hemifields with AUC 0.92, S: 85.66 % - 86,45 % and respectively. The best cutoff to distinguish between healthy individuals and patients was identified in the complete disk image at a value of ≥ 48.22 , with an AUC of 0.94, achieving a sensitivity of 91.24% and a specificity of 84.56%, $p = 0.001$. The likelihood ratios, LR+ of 5,91 and LR- of 0,10, adequately reinforce the test's ability to confirm or rule out GPAA. Reproducibility in both groups was > 0.9 . A strong positive correlation was obtained when comparing vascular density parameters in relation to those of RLNF by tomography. **Conclusions:** The angio disc protocol could be considered as a complementary diagnostic tool to the clinical diagnosis of POAG.

Keywords: Tomography angiography; Glaucoma; Optic nerve; Vascular density.

Introducción

El glaucoma se ha considerado como una de las principales causas de ceguera irreversible a nivel mundial y representa un problema de salud pública. Se cree que el 10 % de los individuos con glaucoma son ciegos bilateralmente, pero más de la mitad de los afectados no son conscientes de esta condición dado que suele ser asintomática hasta que su severidad se incrementa¹⁻³.

Con el transcurso de los años han surgido cada vez más herramientas en tecnología diagnóstica enfocadas en detectar cambios tempranos en el daño glaucomatoso y una de ellas relativamente reciente es la angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A) del nervio óptico. Esta técnica permite obtener imágenes no invasivas de los vasos sanguíneos de la cabeza del nervio óptico y a su vez medir el porcentaje de densidad vascular a nivel del plexo capilar peripapilar radial (RPC), el cual se extiende desde la membrana limitante interna hasta el límite posterior de la capa de fibras nerviosas (CFN)⁴. Esta técnica se basa en la decorrelación de la amplitud de la señal de OCT (por sus siglas en inglés “split-spectrum amplitude-decorrelation angiography”—SSADA— la cual analiza diferencias en la reflectancia de la luz y brinda imágenes consecutivas de la misma región que permiten identificar variaciones causadas por el movimiento del eritrocito. La densidad vascular se refiere al porcentaje de área ocupada por vasos grandes y pequeños en una región específica y se calcula sobre la totalidad del disco.

Varios estudios han sugerido reducción de la densidad vascular en personas con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) con un mayor porcentaje de disminución en estadios más avanzados, además sus resultados han mostrado que la OCT-A puede detectar una perfusión reducida del nervio óptico en personas con glaucoma temprano^{4,5}.

La razón principal para haber llevado a cabo este estudio se debe a la falta de estandarización específica de las medidas de densidad y puntos de corte de este instrumento que podría ser considerado útil en el diagnóstico temprano de GPAA. Además, Colombia hasta el momento no cuenta con estudios de validación y confiabilidad de este protocolo y por consiguiente los datos de referencia son tomados a partir de estudios de otras poblaciones con variantes sociodemográficas diferentes que pueden inferir al realizar la interpretación del resultado.

Es por esto que el objetivo de este estudio es evaluar la validez y confiabilidad de la OCT-A del nervio óptico para la medición de la densidad vascular en personas mayores de 18 años con y sin diagnóstico de GPAA.

Materiales y métodos

Estudio de diseño de evaluación de tecnologías diagnósticas, con tipo de muestreo retrospectivo fase II. En este se evaluó la capacidad discriminatoria de la OCT-A del nervio óptico en comparación con el gold standard, el cual fue establecido a través de evaluación

clínica, examen de campo visual, tomografía de capa de fibras nerviosas (OCT-CFN), y criterio final dado por glaucomatólogo.

La población de estudio incluyó a personas mayores de 18 años con y sin diagnóstico de GPAA que fueron atendidas en la Fundación Oftalmológica de Santander (FOSCAL), una institución privada de cuarto nivel creada el 19 de abril de 1976 en Santander, Colombia. El estudio se llevó a cabo entre febrero de 2021 y noviembre de 2023.

El estudio se centró en dos grupos de participantes, el primero estuvo compuesto por personas con diagnóstico previo de GPAA de leve a moderado, atendidas en cita de control en el departamento de glaucoma de la FOSCAL, estos subtipos se agruparon en una única categoría para el análisis. Los participantes seleccionados presentaban discos ópticos de apariencia glaucomatosa, CFN y complejo ganglionar disminuidos junto con campo visual alterado. El segundo grupo fue constituido por personas sanas que acudieron al servicio de oftalmología general por examen de rutina, con historia clínica de nervio óptico de aspecto normal, anillo neuroretiniano conservado, presión intraocular ≤ 21 mmHg. A ambos grupos se les brindó el consentimiento informado al momento de la cita o en salas de espera.

Criterios de inclusión para ambos grupos: participantes mayores de 18 años con agudeza visual corregida mejor o igual a 20/40, astigmatismos menores a 2,00 dioptrías (D) y miopías hasta de -500 D, ángulo abierto de III a IV en cuatro cuadrantes según la clasificación de Shaffer, prueba de campo visual con Algoritmo de Umbral Interactivo Sueco 24-2 (Humphrey, Carl Zeiss Meditec, Inc.) con buena confiabilidad (falsos positivos, negativos y pérdidas de fijación por debajo de 20 %) , índice de confiabilidad del scan (SSI) ≥ 35 del tomógrafo RTVue XR SD-OCT Avanti (Angiovue, Optovue inc.), con calidad de la imagen > 6 . Los criterios de exclusión fueron: opacidad de medios, alteraciones maculares, cirugías de retina, patologías del nervio óptico no glaucomatosas, enfermedades neurológicas que afecten o que incidan en la toma o resultados del examen como Parkinson, Alzheimer, nistagmo y tumores cerebrales que afecten la capa de fibras nerviosas.

Angiografía por tomografía de coherencia óptica

Las exploraciones con OCTA en ambos grupos fueron realizadas con RTVue XR OCT Avanti System mediante el software AngioVue, (versión 2017.1.0. Optovue, Inc.). A todos los participantes se les aplicó el protocolo

Angio disco 4,5mm*4,5mm en dos tomas separadas, bajo dilatación pupilar y con un intervalo de 8 días para evaluar reproducibilidad.

Las tomas de OCT-Angio disco fueron realizadas por una persona altamente entrenada para garantizar la precisión de las mediciones. La evaluación de la reproducibilidad se centró exclusivamente en verificar la consistencia de los resultados obtenidos en mediciones repetidas.

Con la OCTA del nervio óptico se analizó el porcentaje de densidad vascular en los pequeños vasos del plexo RPC en diferentes sectores: imagen completa del disco, dentro del disco, región peripapilar, hemicampos superior e inferior de la región peripapilar. También se evaluaron los 8 octantes de la región peripapilar según el mapa de Garway-Heath (nasal superior, nasal inferior, inferior nasal, inferior temporal, temporal inferior, temporal superior, supero temporal y superior nasal). Además, se analizó el protocolo de la CFN que viene incluido en este protocolo.

Tomografía de coherencia óptica.

A ambos grupos se les realizó examen de OCT-CFN y valoración del complejo de las células ganglionares de retina (CCG) con tomógrafo RTVue-XR Avanti, Optovue Inc. Se evaluó la CFN dividida en 8 octantes inferotemporal (IT), superotemporal (ST), superonasal (SN), inferonasal (IN), nasal inferior (NL), nasal superior (NU), temporal inferior (TL), temporal superior (TU).

Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron descritas en frecuencias absolutas y porcentajes. La normalidad se evaluó con la prueba de Shapiro -Wilk e histograma. En variables continuas con distribución no normal se utilizó mediana y rango intercuartílico (RIC), y media y desviación estándar (DE) en variables con distribución normal.

Para estimar la asociación entre variables en grupos con GPAA y sanos se aplicó la prueba de chi cuadrado (χ^2) o Fisher en variables categóricas, las variables cuantitativas con distribución normal se evaluaron con la prueba t de Student. y con distribución no normal se utilizó U de Mann Whitney. Se estableció un valor p de dos colas $< 0,05$ como estadísticamente significativo. Se emplearon áreas bajo la curva operador receptor (AUC) para determinar la capacidad diagnóstica de la prueba estableciendo puntos de corte específicos con sus respectivos valores de sensibilidad y especificidad. La reproducibilidad prueba re prueba se calculó con

el coeficiente de correlación intraclase CCI (2, k). Se realizó un análisis de correlación entre los valores segmentarios del OCT de CFN, con los hallazgos sectoriales de la OCT-A de disco utilizando correlación de Spearman o Pearson según la distribución de los datos. Los análisis se llevaron a cabo con el software Stata ver.14.0 (StataCorp, College Station, TX. USA). Se realizaron dos cálculos de tamaño de muestra con el programa Stata versión 14,0. El primero para validez de criterio se hizo con nivel de confianza de 95 %, amplitud del intervalo de confianza 0,10, sensibilidad esperada 0,95, especificidad esperada 0,95, prevalencia de la enfermedad en la población objetivo de 0,08^{6,7}. El segundo para reproducibilidad con CCI hipótesis nula 0,95 y para hipótesis alterna CCI 0,93, nivel de significancia del 0,05 y poder estadístico del 80 %⁸⁻¹⁰. Teniendo en cuenta los cálculos anteriores se requirió

para la validez de criterio un tamaño de muestra de 229 participantes y para reproducibilidad 171 participantes. Se aplicó un método muestreo aleatorio simple para seleccionar un ojo de cada participante y siempre se mantuvo independencia de las observaciones.

Resultados

Se incluyeron 400 ojos aleatorizados de 400 participantes 251 con GPAA y 149 sanos. La frecuencia de mujeres fue mayor en ambos grupos 60,50. La mediana de la edad en el grupo de GPAA fue de 72 [RIC: 64-78] años, que en relación con el grupo control fue mayor, además el grupo de GPAA mostró un mayor porcentaje de hipertensión arterial 45,82 %, antecedentes familiares de glaucoma 19,52 %, e hipotiroidismo 16,73 % en comparación con el grupo control (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas en los grupos de GPAA y grupo de sanos.

Características	Grupo total n (%)	Control n (%)	GPAA n (%)	P valor
Participantes	400	149 (37,25)	251 (62,75)	
Sexo				
Femenino	242 (60,5)	100 (67,11)	142 (56,57)	0,037 ^c
Masculino	158 (39,50)	49 (32,89)	109 (43,43)	
Raza				
Negra	1 (0,25)	0	1 (0,40)	0,627 ^d
Blanca	399 (99,75)	149 (100)	250 (99,60)	
Edad^a	65 [51-75]	43 [31-55]	72 [64-78]	<0,001 ^b
19-29 años	28 (18,79)	1(0,40)	29(7,25)	<0,001 ^c
30-39 años	31 (20,81)	1(0,40)	32(8)	<0,001 ^c
40-49 años	29 (19,46)	5(1,99)	34(8,5)	<0,001 ^c
50-59 años	35 (23,49)	28(11,16)	63(15,75)	<0,001 ^c
60-69 años	14 (9,4)	65(25,9)	79(19,75)	<0,001 ^c
70-79 años	11 (7,38)	103(41,04)	114(28,5)	<0,001 ^c
80+ años	1 (0,67)	48(19,12)	49(12,25)	<0,001 ^c
Antecedentes				
Familiares de GPAA	50 (12,50)	1 (0,67)	49 (19,52)	<0,001 ^d
Hipotiroidismo	43 (10,75)	1 (0,67)	42 (16,73)	<0,001 ^c
Dislipidemia	28 (7)	2 (1,34)	26 (10,36)	<0,001 ^c
Hipertensión Arterial	117 (29,25)	2 (1,34)	115 (45,82)	<0,001 ^d
Diabetes	40 (10,00)	3 (2,01)	37 (14,74)	<0,001 ^c
Migraña	3 (0,75)	1 (0,67)	2 (0,80)	0,688 ^d
Miopía	43 (10,78)	24 (16,11)	19 (7,60)	<0,001 ^c
Excavación ^a	0,6 [0,3 -0,77]	0,3 [0,2-0,4]	0,7 [0,6 -0,8]	<0,001 ^b
Anillo disminuído	246 (61,50)	0	246 (98,01)	<0,001 ^c
Campo visual disminuído	251 (62,75)	0	251 (100)	<0,001 ^c
PIO (mmHg) ^a	16 [13 -18]	18 [15 -18]	15 [12 -18]	<0,001 ^b

Glaucoma Primario de Ángulo Abierto (GPAA). Presión Intraocular (PIO). ^a Mediana y Rango Intercuartílico []. ^b Valor P de U de Mann Whitney. ^c Valor P de χ^2 . ^d Valor P con prueba exacta de Fisher.

Validez y confiabilidad del protocolo angio-disco para la medición de la densidad vascular en glaucoma

Los resultados muestran diferencias entre los valores del porcentaje de densidad vascular en el grupo de sanos vs el grupo de GPAA, en este último se encontraron porcentajes menores de densidad vascular (**Tabla 2**).

Las AUC demostraron tener buena capacidad diagnóstica en la mayoría de los sectores evaluados, las AUC más destacadas se encontraron en: imagen completa del disco, región peripapilar y hemicampos capilar superior e inferior peripapilar donde se registraron valores entre 0,90 a 0,94. Esto contrasta significativamente con el parámetro dentro del disco, el cual mostró una capacidad diagnóstica muy limitada 0,63 (**Tabla 3**).

El mejor punto de corte para discriminar entre sanos y enfermos se encontró en la imagen completa del disco con un valor de $\geq 48,22$, AUC de 0,94, ya que alcanzó una sensibilidad de 91,24 % y especificidad de 84,56 %. Las razones de verosimilitud fueron buenas, con un LR+ de 5,91 que indica que es 6 veces más probable que una persona con prueba positiva tenga GPAA, en comparación con uno sano. Asimismo, un LR- de 0,10 sugiere que la prueba es buena para descartar la enfermedad (**Tabla 3**).

Los sectores del disco que presentaron especificidades muy reducidas fueron: dentro del disco (52,3 %) y octantes temporales (60,4 %).

Tabla 2. Parámetros de densidad vascular en los grupos control y GPAA en diferentes sectores del disco a nivel del plexo capilar peripapilar radial.

% Densidad vascular RPC	Control	GPAA	P valor
SSI	65,82 (59,59-73,85)	57,24 (50,89-63,61)	<0,001 ^a
Imagen completa del disco	50,69 (49,1-52,04)	42,71 (39,16-45,74)	<0,001 ^a
Dentro del disco ^b	48,15± 5,41	45,27± 6,71	<0,001 ^c
Peripapilar	53,49 (51,65-55,3)	44,73 (40,82 -48,75)	<0,001 ^a
Hemicampo-capilar superior	53,81 (51,85-55,78)	45,74 (41,04-49,72)	<0,001 ^a
Hemicampo-capilar inferior	53,08 (51,39-54,9)	44,51 (40,26-48,07)	<0,001 ^a
Nasal superior	51,31 (48,29-53)	41,56 (35,63-46,19)	<0,001 ^a
Nasal inferior	47,91 (45,1-50,78)	40,09 (34,12-44,83)	<0,001 ^a
Inferior nasal	53,11 (50,19-55,23)	41,77 (36-47,79)	<0,001 ^a
Inferior temporal	59,95 (57,17-62,9)	51,02 (40,56-56,28)	<0,001 ^a
Temporal inferior	53,14 (50,58-55,84)	47,63 (43,66-52,06)	<0,001 ^a
Temporal superior	57,3 (55,49-59,49)	52,42 (48-55,97)	<0,001 ^a
Supero temporal	56,73 (54,5-59,83)	49,21 (41,21-54,32)	<0,001 ^a
Superior nasal	51,74 (48,96-53,72)	42,7 (35,86-47,51)	<0,001 ^a

Los valores representan mediana y rango intercuartílico a menos que se indique lo contrario. (SSI) Índice de fuerza de la señal del scan. (RPC) Plexo capilar peripapilar radial. ^a Valor P de U de Mann Whitney. ^b Promedio y desviación estándar. ^c Valor P con t-test para varianzas diferentes.

Tabla 3. Capacidad diagnóstica de los parámetros densidad vascular en plexo capilar peripapilar radial. del protocolo Angio-Disco en los grupos GPAA y control.

Sector del disco	Área ROC	[Interval Conf.] ^a	Puntos de corte	S	E	Clasificado (%)	Valor P ^b	LR + ^c	LR- ^d
Imagen completa	0,94	[0,91 - 0,96]	$\geq 48,22$	91,24 %	84,56 %	88,75 %	<0,001	5,91	0,10
Peripapilar	0,92	[0,89 - 0,94]	$\geq 50,34$	85,26 %	84,56 %	85,00 %	<0,001	5,52	0,17
Hemi-capilar inferior	0,9	[0,87 - 0,93]	$\geq 50,02$	86,45 %	84,56 %	85,75 %	<0,001	5,60	0,16
Hemi-capilar superior	0,9	[0,87 - 0,93]	$\geq 51,32$	85,66 %	81,21 %	84,00 %	<0,001	4,56	0,17
Nasal superior	0,89	[0,85 - 0,92]	$\geq 47,17$	80,08 %	79,87 %	80,00 %	<0,001	3,98	0,25

Sector del disco	Área ROC	[Interval Conf.] ^a	Puntos de corte	S	E	Clasificado (%)	Valor P ^b	LR + ^c	LR- ^d
Inferior Nasal	0,88	[0,85 - 0,91]	≥ 49,21	80,88 %	80,54 %	80,75 %	<0,001	4,15	0,23
Superior Nasal	0,87	[0,83 - 0,90]	≥ 48,95	82,07 %	75,17 %	79,50 %	<0,001	3,30	0,23
Inferior temporal	0,85	[0,81 - 0,89]	≥ 57,45	81,27 %	73,15 %	78,25 %	<0,001	3,02	0,25
Supero Temporal	0,83	[0,79 - 0,87]	≥ 54,36	75,70 %	75,17 %	75,50 %	<0,001	3,04	0,32
Nasal Inferior	0,82	[0,78 - 0,86]	≥ 45,78	80,08 %	69,80 %	76,25 %	<0,001	2,65	0,28
Temporal Superior	0,78	[0,73 - 0,82]	≥ 56,86	80,88 %	60,40 %	73,25 %	<0,001	2,04	0,31
Temporal Inferior	0,76	[0,72 - 0,81]	≥ 52,1	75,70 %	60,40 %	70,00 %	<0,001	1,91	0,4
Dentro del disco	0,63	[0,57 - 0,68]	≥ 48,93	70,92 %	52,35 %	64,00 %	<0,001	1,48	0,55

(%): Indica el porcentaje de observaciones clasificadas correctamente en función del punto de corte. Hemi: Hemicampo. ^aIntervalo de confianza al 95 % ^bValor P de χ^2 ^cLR+: Likelihood ratio o razón de verosimilitud positiva. ^dLR-: Likelihood ratio o razón de verosimilitud negativa.

La reproducibilidad prueba-reprueba obtuvo valores CCI (2, k) > 0,9 en todos los parámetros de densidad vascular (Tabla 4). Se realizó un análisis de correlación entre los parámetros segmentarios de la OCT de CFN en comparación con los valores sectoriales del porcentaje

de densidad vascular del OCT-A de disco óptico y en su mayoría se encontraron valores por encima de 0,70 (Tabla 5).

Tabla 4. Reproducibilidad prueba-reprueba en los parámetros de densidad vascular del protocolo Angio-Disc en los grupos GPAA y control.

% Densidad vascular _RPC	CCI (2, k)	[Interval Conf.] ^a
Imagen completa del disco	0,97	[0,96 - 0,97]
Dentro del disco	0,93	[0,91 - 0,94]
Sector peripapilar	0,97	[0,97 - 0,98]
Hemi-Capilar superior	0,97	[0,96 - 0,97]
Hemi-capilar inferior	0,97	[0,97 - 0,98]
Nasal superior_RPC	0,97	[0,96 - 0,97]
Nasal inferior_RPC	0,96	[0,95 - 0,97]
Inferior nasal_RPC	0,97	[0,96 - 0,97]
Inferior temporal_RPC	0,98	[0,97 - 0,98]
Temporal inferior_RPC	0,94	[0,92 - 0,95]
Temporal superior_RPC	0,91	[0,89 - 0,92]
Supero temporal_RPC	0,96	[0,97 - 0,98]
Superior nasal_RPC	0,97	[0,95 - 0,97]

RPC: Plexo capilar peripapilar radial.

Hemi: Hemicampo

CCI (2, k): Se utilizo coeficiente de correlación intraclase (2, k)

^aIntervalo de confianza al 95 %

Tabla 5. Análisis de correlación entre los valores segmentarios de la tomografía de CFN en comparación con el grosor de CFN y porcentaje de densidad vascular con protocolo angio disco.

Parámetros CFN (µm)	Correlación OCT CFN entre OCT-A CFN	Valor P
Inferior temporal ^a	0,95	<0,001
Superior temporal ^a	0,88	<0,001
Supero nasal ^a	0,89	<0,001
Inferior nasal ^a	0,94	<0,001
Nasal inferior ^a	0,86	<0,001
Nasal superior ^b	0,86	<0,001
Temporal inferior ^a	0,71	<0,001
Temporal superior ^b	0,8	<0,001
Parámetros CFN (µm)	Correlación OCT CFN entre OCT-A % DV	Valor P
Superior temporal ^a	0,71	<0,001
Supero nasal ^a	0,71	<0,001
Inferior nasal ^a	0,76	<0,001
Nasal inferior ^a	0,71	<0,001
Nasal superior ^a	0,71	<0,001
Temporal inferior ^a	0,71	<0,001
Temporal superior ^a	0,62	<0,001

CFN: Capa de fibras nerviosas. OCT: Tomografía nervio óptico. DV: Densidad Vascular. ^a Correlación de Spearman

^b Correlación de Pearson

Discusión

Este estudio reveló una reducción significativa de la densidad vascular en todos los sectores del nervio óptico en el grupo de GPAA al ser comparado con el grupo de sanos. El protocolo angio disco presentó una buena capacidad diagnóstica para diferenciar entre ojos con GPAA y sanos, además mostró reproducibilidad consistente en ambos grupos. Adicionalmente se encontró una correlación positiva fuerte al comparar los valores de tomografía de CFN con los valores de CFN y densidad vascular medidos con OCT-A de disco.

Según estudios previos, los sectores de densidad vascular más evaluados por tener valores más significativos son la imagen completa del disco y sector peripapilar¹¹.

En este estudio el porcentaje de densidad en la imagen completa del disco obtuvo valores mucho menores en el grupo de GPAA con mediana (RIC) de 42,71 (39,16-45,74) en relación con el grupo de sanos quienes presentaron valores con mediana (RIC) 50,69 (49,1-52,04). Se observaron resultados muy similares a los presentados por Chen et al. donde el grupo de GPAA presentó un promedio de 43,8± 5,7 y el control de 53,3 ± 3,0. Otros autores como Yarmohammadi et al. también

mostraron valores cercanos en el grupo de GPAA de 46,2 (45,2-47,2) en contraste con Abu Al Naga et al. que en este grupo tuvo valores más bajos con promedio y desviación estándar de 34,67 ± 8,92¹²⁻¹⁴.

En el sector peripapilar el porcentaje de densidad en el grupo de GPAA presentó valores con mediana (RIC) de 44,73 (40,82-48,75) y en el grupo control de 53,49 (51,65-55,3). Poli et al. clasificaron los ojos con GPAA según su severidad¹⁷, en el grupo de glaucoma leve se encontraron hallazgos similares de 46,21 (41,94-49,91) y en grupo control de 55,70 (54,23-57,18), a diferencia de Chung et al. donde el grupo total de GPAA arrojó un promedio de 58,11 ± 8,60, en GPAA moderado de 62,08 ± 4,70 y severo de 46,31 ± 10,22^{15,16}.

Aunque se observaron similitudes y discrepancias, en comparación con la literatura, respecto a los valores específicos del porcentaje de densidad en diferentes regiones del nervio óptico, lo que sí fue consistente tanto en este estudio como en los demás evaluados, es la reducción del porcentaje de densidad vascular en los grupos con GPAA en relación con el grupo control. Esto conduce a que podría existir una asociación entre la disminución de la densidad vascular y el GPAA, aunque todavía no se ha determinado si es un evento primario o secundario al daño glaucomatoso¹⁷.

Respecto a la validez de la prueba, la mayoría de los valores de las AUC exhibieron una capacidad diagnóstica notable. Los sectores que más se destacaron se encontraron en la imagen completa del disco con AUC 0,94, S:91,2 % y E:84,56 %, sector peripapilar con AUC 0,92, S:85,26 % y E:84,56 % y hemicampos peripapilares superior e inferior con AUC 0,90, S:85,66 % - 86,45 % y E:81,21 % - 84,56 % respectivamente.

Al comparar los resultados con otras investigaciones se observó que las AUC en general son buenas. Esto lo señala Bekkers et al. en una revisión sistemática donde evaluaron la densidad vascular del nervio óptico y sus regiones más discriminativas, allí se analizaron 96 estudios y solo se incluyeron 43. Para ellos el mejor parámetro en general fue la región peripapilar con un AUC de $(0,80 \pm 0,09)$ que mejoraba al incluir los sectores inferior y superior de la región peripapilar AUC $0,86 \pm 0,03$ y $0,87 \pm 0,10$, respectivamente¹¹. A diferencia del estudio de Bekkers et al. en nuestro estudio el mejor parámetro de AUC fue la imagen completa del disco seguido del sector peripapilar y hemicampos superior e inferior, como ya se mencionó anteriormente. Yarmohammadi et al. reportaron una AUC de 0,94 ($p = 0,03$) en la imagen completa del disco, resultado que coincidió con el obtenido en nuestro estudio AUC 0,94 ($p < 0,001$). Del mismo modo, Chen et al. y Rao et al. también mostraron resultados similares con AUC de 0,93 en esa zona, con resultados estadísticamente significativos.

En nuestro estudio, el parámetro con menor capacidad diagnóstica fue el porcentaje de densidad dentro del disco, con AUC de 0,63, sensibilidad del 70,92 % y especificidad del 52,35 %. Además, los octantes temporales inferior y superior mostraron especificidades particularmente bajas.

Se identificó el punto de corte óptimo en la imagen completa del disco, con un valor de $\geq 48,22$, que demostró una capacidad diagnóstica alta con un AUC de 0,9. Este punto de corte mostró una excelente sensibilidad del 91,24 % y una especificidad del 84,56 %. Las razones de verosimilitud refuerzan la capacidad del test para confirmar o descartar GPAA eficientemente. La sensibilidad en general de los puntos de corte presentó valores más altos, a diferencia de la especificidad.

Todos los sectores del protocolo angio disco mostraron muy buena reproducibilidad prueba re prueba (CCI > 0,91). Venugopal et al. evaluaron

reproducibilidad y encontraron valores cercanos a los de nuestro estudio con ICC de 0,95 [0,91-0,97] para la imagen completa del disco y 0,93 [0,87-0,96] para la región peripapilar¹⁸.

Se realizó un análisis de correlación para evaluar la relación entre los valores segmentarios de OCT-CFN con los parámetros sectoriales de densidad vascular y CFN obtenidos del protocolo angio disco. Los resultados indicaron correlaciones fuertes y positivas más altas al comparar los valores de OCT-CFN con los valores de OCT-A de CFN. Poli et al. reportaron una correlación de 0,87 para el porcentaje de densidad vascular en región peripapilar frente a valores promedio de OCT-CFN, mientras que Chun et al. encontraron una correlación de 0,81 para la imagen completa y de 0,77 para la región peripapilar con valores ($p < 0,001$). Aunque estos resultados son similares a los de nuestro estudio, es importante destacar que nuestra investigación evaluó la correlación para cada parámetro segmentario específicamente.

Como hallazgos secundarios es relevante señalar que la mayoría de los factores de riesgo identificados en este estudio están en línea con investigaciones previas publicadas¹⁹.

Se ha discutido sobre una posible relación entre hipotiroidismo y GPAA con algunas hipótesis y opiniones encontradas entre autores^{20,21}. Es importante mencionar que en este estudio el hipotiroidismo se identificó como el tercer factor de riesgo más frecuente en el grupo de GPAA, después de la hipertensión y antecedentes familiares de glaucoma.

Limitaciones del estudio

Aunque se utilizó un tamaño de muestra más amplio en comparación con los estudios previamente evaluados, una de las limitaciones de este estudio reside en la no clasificación entre los casos de GPAA leves y moderados. Al agrupar estos subgrupos se reduce la capacidad de identificar diferencias específicas en los valores de densidad vascular, lo que podría ocasionar una falta de comparabilidad entre grupos y sus posibles efectos. Además, la generalización de los resultados a otro tipo de glaucomas está restringida, teniendo en cuenta que solo se incluyó GPAA. El grupo de participantes con miopías y astigmatismos altos no fue incluido debido a que el equipo no compensa este tipo de defectos refractivos, por lo tanto estos resultados no son extrapolables a esta población. No se llevó a cabo la evaluación de la reproducibilidad interobservador en este estudio y el examen fue realizado por una

sola persona altamente entrenada lo que podría haber influido en la obtención de valores de reproducibilidad potencialmente más altos. Es importante destacar que el equipo es operador dependiente y se ha observado que personas poco entrenadas tienen más probabilidad de producir resultados de menor calidad, lo que puede reflejarse en valores más bajos de densidad. Debido a la naturaleza transversal del estudio, no fue posible establecer una relación causa-efecto entre la reducción de la densidad y el GPAA. No se realizó un ajuste por edad, lo que puede tener implicaciones en la comprensión de la relación entre la edad y GPAA.

Conclusiones

El protocolo angio disco presentó buena capacidad diagnóstica para discriminar entre personas sanas y personas con GPAA y podría ser una herramienta complementaria al diagnóstico clínico. Se encontró una buena reproducibilidad prueba re prueba en todos los parámetros del porcentaje de densidad vascular en ambos grupos. Es importante realizar estudios multifactoriales para evaluar más a fondo los factores de riesgo encontrados en este estudio. Se sugiere realizar estudios longitudinales para aclarar la relación entre la disminución del porcentaje de densidad en personas con GPAA y los posibles cambios de progresión a lo largo del tiempo.

Contribución de los autores

ECGM, LMVC, PACL y JCPR participaron en el diseño, recolección, análisis, resultados, redacción y aprobación final del manuscrito.

Consideraciones éticas

Esta investigación se realizó conforme a los principios de la Declaración de Helsinki para la investigación con sujetos humanos, recibió aprobación por el comité de ética de la FOSCAL Acta N° 37 y por comité de ética en investigación científica de la Universidad Industrial de Santander Acta N° 01. Todos los participantes del estudio firmaron el consentimiento informado.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con la investigación presentada.

Financiación

No se recibió financiación ni asistencia de ninguna organización que pueda tener interés en los resultados del trabajo.

Apoyo tecnológico de IA

Los autores informan que no usaron inteligencia artificial, modelo de lenguaje, aprendizaje automático o tecnologías similares para crear o ayudar con la elaboración o edición de cualquiera de los contenidos de este documento.

Referencias

1. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11): 2081-2090. doi: [10.1016/j.ophtha.2014.05.013](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013)
2. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(3): 262-267. doi: [10.1136/bjo.2005.081224](https://doi.org/10.1136/bjo.2005.081224)
3. Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014; 121(7): 1322-1332. doi: [10.1016/j.ophtha.2014.01.021](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.01.021)
4. Rao HL, Pradhan ZS, Suh MH, Moghimi S, Mansouri K, Weinreb RN. Optical coherence tomography angiography in glaucoma. *J Glaucoma*. 2020; 29(4): 312-321. doi: [10.1097/IJG.0000000000001463](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001463)
5. Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, Tan O, Lombardi L, Baumann B, et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express*. 2012; 3(12): 3127-3137. doi: [10.1364/BOE.3.003127](https://doi.org/10.1364/BOE.3.003127)
6. Rueda JC, Lesmes DP, Parra JC, Urrea R, Rey JJ, Rodríguez LA, et al. Valores de paquimetría en personas sanas y con glaucoma en una población colombiana. *Med Unab*. 2007; 10(2): 1-6.
7. Rivera C, Cantor E, Castillo A, Martínez A, Newball L, Rueda J, et al. Prevalence of primary open angle glaucoma among patients with diagnosis of systemic hypertension and diabetes mellitus: The Colombian glaucoma study. *Open J Ophthalmol*. 2020; 10: 99-114. doi: [10.4236/ojoph.2020.102012](https://doi.org/10.4236/ojoph.2020.102012)

8. Venugopal JP, Rao HL, Weinreb RN, Dasari S, Riyazuddin M, Pradhan ZS, et al. Repeatability and comparability of peripapillary vessel density measurements of high-density and non-high-density optical coherence tomography angiography scans in normal and glaucoma eyes. *Br J Ophthalmol*. 2019; 103(7): 949-954. doi: [10.1136/bjophthalmol-2018-312401](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312401)
9. Sekhar GC, Naduvilath TJ, Lakkai M, Jayakumar AJ, Pandi GT, Mandal AK, et al. Sensitivity of Swedish interactive threshold algorithm compared with standard full threshold algorithm in Humphrey visual field testing. *Ophthalmology*. 2000; 107(7): 1303-1308. doi: [10.1016/s0161-6420\(00\)00140-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00140-8)
10. Orozco LC. Medición en salud diagnóstica y evaluación de resultados. Un manual crítico más allá de lo básico. Bucaramanga. División de publicaciones UIS; 2010.
11. Bekkers A, Borren N, Ederveen V, Fokkinga E, Andrade de Jesus D, Sánchez Brea L, et al. Microvascular damage assessed by optical coherence tomography angiography for glaucoma diagnosis: a systematic review of the most discriminative regions. *Acta Ophthalmol*. 2020; 98(6): 537-558. doi: [10.1111/aos.14392](https://doi.org/10.1111/aos.14392)
12. Chen HS, Liu CH, Wu WC, Tseng HJ, Lee YS. Optical coherence tomography angiography of the superficial microvasculature in the macular and peripapillary areas in glaucomatous and healthy eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58(9): 3637-3645. doi: [10.1167/iovs.17-21846](https://doi.org/10.1167/iovs.17-21846)
13. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Manalastas PI, Fatehee N, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(9): 451-459. doi: [10.1167/iovs.15-18944](https://doi.org/10.1167/iovs.15-18944)
14. Abu Al Naga ABMF, Bayoumy HM; Emam Ibrahim SAM. Assessment of optic disc perfusion in open angle glaucoma (OAG) using optical coherence tomography angiography (OCTA). *Egyptian J Hosp Medicine*. 2018; 73(10): 7638-7643. doi: [10.21608/ejhm.2018.19894](https://doi.org/10.21608/ejhm.2018.19894)
15. Poli M, Cornut PL, Nguyen AM, De Bats F, Denis P. Accuracy of peripapillary versus macular vessel density in diagnosis of early to advanced primary open angle glaucoma. *J Fr Ophthalmol*. 2018; 41(7): 619-629. doi: [10.1016/j.jfo.2018.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jfo.2018.02.004)
16. Chung JK, Hwang YH, Wi JM, Kim M, Jung JJ. glaucoma diagnostic ability of the optical coherence tomography angiography vessel density parameters. *Curr Eye Res*. 2017; 42(11): 1458-1467. doi: [10.1080/02713683.2017.1337157](https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1337157)
17. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Riyazuddin M, Dasari S, Venugopal JP, et al. A comparison of the diagnostic ability of vessel density and structural measurements of optical coherence tomography in primary open angle glaucoma. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0173930. doi: [10.1371/journal.pone.0173930](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173930)
18. Venugopal JP, Rao HL, Weinreb RN, Pradhan ZS, Dasari S, Riyazuddin M, et al. Repeatability of vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in normal and glaucoma eyes. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102(3): 352-357. doi: [10.1136/bjophthalmol-2017-310637](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310637)
19. Doshi V, Ying-Lai M, Azen SP, Varma R; Los Angeles Latino Eye Study Group. Sociodemographic, family history, and lifestyle risk factors for open-angle glaucoma and ocular hypertension. *The Los Angeles Latino Eye Study*. *Ophthalmology*. 2008; 115(4): 639-647.e2. doi: [10.1016/j.ophtha.2007.05.032](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.05.032)
20. Wang S, Liu Y, Zheng G. Hypothyroidism as a risk factor for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0186634. doi: [10.1371/journal.pone.0186634](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186634)
21. Kakigi C, Kasuga T, Wang SY, Singh K, Hiratsuka Y, Murakami A, et al. Hypothyroidism and glaucoma in The United States. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0133688. doi: [10.1371/journal.pone.0133688](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133688)