

Angiografía por tomografía de coherencia óptica en ojos con glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma normotensivo e hipertensión ocular

Optical coherence tomography angiography in primary open angle glaucoma, normal-tension glaucoma and ocular hypertension

N. Cintas Garcia¹, N. Ventura-Abreu², E. Millá Griño²

¹Universidad de Barcelona. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud – Campus Clínic. Barcelona. ²Departamento de Oftalmología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Nuria Cintas Garcia

E-mail: nuriacg8@gmail.com

Resumen

Objetivo: Evaluar y comparar la densidad vascular (DV) en ojos con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), glaucoma normotensivo (GNT) e hipertensión ocular (HTO) para dilucidar si los cambios vasculares son una causa primaria o una consecuencia de los cambios glaucomatosos, así como determinar su correlación con el análisis funcional y estructural.

Material y métodos: Se incluyeron un total de 40 ojos (11 GPAA inicial, 10 GPAA moderado/avanzado, 11 HTO y 8 GNT). Se midió la DV usando la angio-OCT, los parámetros estructurales usando la OCT y los parámetros funcionales usando el campo visual.

Resultados: La DV peripapilar en los ojos glaucomatosos fue significativamente menor en comparación con el grupo de HTO (GNT: $41,23 \pm 3,05$, GPAA moderado/avanzado: $39,13 \pm 1,55$, HTO: $43,88 \pm 1,32$), a excepción del grupo de GPAA inicial ($42,78 \pm 1,71$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de GPAA y GNT. En la región macular, los índices de DV no mostraron diferencias significativas entre los grupos estudiados ($p=0,211$). Globalmente, se obtuvieron correlaciones positivas entre la DV y el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina a nivel peripapilar ($r=0,775$, $p<0,001$), así como con la desviación media del campo visual ($r=0,801$, $p<0,001$).

Conclusiones: Este estudio sugiere que los cambios estructurales podrían ser el primer evento en el GPAA, causando una reducción de los requerimientos de aporte sanguíneo, pero no se pudo dilucidar si el GNT tiene globalmente una DV menor que el GPAA. Se observó una fuerte correlación positiva entre la DV y los parámetros estructurales y funcionales.

Palabras clave: Angiografía por tomografía de coherencia óptica. Densidad vascular. Glaucoma primario de ángulo abierto. Glaucoma normotensivo. Hipertensión ocular.

Resum

Objectiu: Avaluat i comparar la densitat vascular (DV) en ulls amb glaucoma primari d'angle obert (GPAO), glaucoma normotensiu (GNT) i hipertensió ocular (HTO) per dilucidar si els canvis vasculars són una causa primària o una conseqüència dels canvis glaucomatosos, així com determinar la seva correlació amb l'anàlisi funcional i estructural.

Material i mètodes: Es van incloure un total de 40 ulls (11 GPAO inicial, 10 GPAO moderat/avançat, 11 HTO i 8 GNT). Es va mesurar la DV utilitzant la angio-OCT, els paràmetres estructurals emprant la OCT i els paràmetres funcionals usant el camp visual.

Resultats: La DV peripapilar en els ulls glaucomatosos fou significativament menor en comparació amb el grup de HTO (GNT: $41,23 \pm 3,05$, GPAO moderat/avançat: $39,13 \pm 1,55$, HTO: $43,88 \pm 1,32$), a excepció del grup de GPAO inicial ($42,78 \pm 1,71$). No es van trobar diferències estadísticament significatives entre els grups de GPAO i GNT. A la regió macular, els índexs de DV no van mostrar diferències significatives entre els grups estudiats ($p=0,211$). Globalment, es van obtenir correlacions positives entre la DV i el gruix de la capa de fibres nervioses de la retina a nivell peripapilar ($r=0,775$, $p<0,001$), així com amb la desviació mitja del camp visual ($r=0,801$, $p<0,001$).

Conclusions: Aquest estudi suggereix que els canvis estructurals podrien ser el primer esdeveniment en el GPAO, causant una reducció dels requeriments de reg sanguini, però no es va poder dilucidar si el GNT té globalment una DV menor que el GPAO. Es va observar una forta correlació positiva entre la DV i els paràmetres estructurals i funcionals.

Paraules clau: Angiografia per tomografia de coherència òptica. Densitat vascular. Glaucoma primari d'angle obert. Glaucoma normotensiu. Hipertensió ocular.

Abstract

Purpose: To evaluate and compare the vessel density (VD) in eyes with primary open-angle glaucoma (POAG), normal-tension glaucoma (NTG) and ocular hypertension (OHT) to elucidate if vascular changes are a primary cause or a consequence of glaucomatous changes, and its correlation with functional and structural analysis.

Material and methods: A total of 40 eyes (11 initial POAG, 10 moderated/advanced POAG, 11 OHT and 8 NTG) were included. Measurements of VD using optical coherence tomography angiography (OCT-A), structural parameters from OCT and functional parameters from Visual Field (VF) test were collected.

Results: The peripapillary VD (pVD) in glaucomatous eyes was significantly lower than in OHT group (NTG: 41.23 ± 3.05 , Moderated/Advanced POAG: 39.13 ± 1.55 , OHT: 43.88 ± 1.32), except for initial POAG (42.78 ± 1.71). Non-significant differences were found between NTG and POAG. In the macular region, VD indices did not show significant differences among all study groups ($P=0.211$). Globally, positive correlations between pVD and peripapillary retinal nerve fibre layer thickness (pRNFLT) ($r=0.775$, $P < 0.001$), and with mean deviation (MD) ($r=0.801$, $P < 0.001$) were found.

Conclusions: This study suggest that structural damage could be the first event of POAG, causing reduced blood supply requirements, but it could not elucidate if NTG has a globally lower VD than POAG. There is a strong relationship between pVD and MD and pRNFLT.

Key words: Optical coherence tomography angiography. Vessel density. Primary open-angle glaucoma. Normal-tension glaucoma. Ocular hypertension.

Introducción

El glaucoma, una de las principales causas de ceguera irreversible a nivel mundial, es una neuropatía óptica crónica caracterizada por una muerte progresiva de las células ganglionares de la retina (CGR), lo que resulta en un ahuecamiento característico de la cabeza del nervio óptico y en una pérdida progresiva de la agudeza visual^{1,2}.

Los mecanismos patogénicos del glaucoma siguen siendo inciertos, por lo que se han presentado varias teorías a lo largo de los años para explicarlos². Según la *teoría mecánica*, una presión intraocular (PIO) elevada por encima del umbral tolerable lleva a un daño estructural de la lámina cribosa, resultando en un daño directo a los axones de las CGR y, en consecuencia, un transporte axoplásmico alterado, lo cual en última instancia induce muerte celular debido a la falta de factores tróficos^{2,3}. Este es el principal factor de riesgo del glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA). La evidencia demuestra que una reducción de la PIO reduce el riesgo de desarrollar glaucoma o enlentece su progresión. Aun así, la PIO elevada por sí sola no puede explicar todos los casos de glaucoma, dado que hay una proporción sustancial de casos que ocurren con PIO dentro del rango de normalidad (< 21 mmHg), conocidos como glaucoma normotensivo (GNT)². Otro factor contribuyente que desencadena la apoptosis de las CGR, especialmente importante en el GNT, es el aporte sanguíneo insuficiente a la cabeza del nervio óptico (*teoría vascular*). Flammer *et al.* sugirieron que podría ser el resultado de trastornos de la au-

torregulación del flujo sanguíneo local en los que la endotelina-1 juega un papel importante, dado que reduce el flujo sanguíneo causando vasoespasmo de las arterias ciliares posteriores y sus altos niveles están asociados con progresión de la enfermedad. Además, los vasoespasmos locales y condiciones de la circulación sistémica como la hipertensión y la hipotensión nocturna, así como la diabetes y el tabaquismo, también contribuyen a esta fluctuación del flujo sanguíneo ocular (FSO)³⁻⁵.

Recientemente se ha desarrollado una nueva técnica no invasiva y sin colorantes para evaluar y medir el FSO *in vivo* llamada angiografía por tomografía de coherencia óptica (angio-OCT). Mediante amplitud de correlación de espectro dividido, un algoritmo detecta el movimiento de los glóbulos rojos y genera imágenes detalladas y de alta resolución de grandes vasos retinianos y redes capilares en solo unos segundos^{6,7}. En combinación con la tomografía de coherencia óptica (OCT), la angio-OCT permite una comprensión más completa de las anomalías vasculares en el glaucoma. En este sentido, usando la angio-OCT en pacientes con glaucoma, estudios previos han demostrado una correlación entre las áreas de la retina no profundidas y las zonas de adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) o las zonas con escotomas del campo visual^{3,6}. En algunos casos se ha observado una disminución de la perfusión incluso antes del adelgazamiento del área correspondiente de la CFNR⁸. Estos hallazgos respaldan la idea de la que la angio-OCT es una modalidad de imagen prometedora para evaluar la microvasculopatía glaucomatosa, lo que permitiría un diagnóstico y detección precoz de la pérdida

funcional de fibras nerviosas antes del adelgazamiento detectado mediante la OCT.

En otros estudios, los índices de angio-OCT han superado a los valores del grosor de la CFNR al tener una correlación más fuerte con la pérdida del campo visual, que ocurre en casos más avanzados⁹.

Por este motivo, actualmente no está claro si los cambios vasculares son una causa primaria o una consecuencia de los cambios glaucomatosos.

Objetivo

El propósito de este estudio fue analizar los patrones de angio-OCT en diferentes subgrupos de pacientes (GPAA inicial, GPAA moderado/avanzado, GNT y HTO) y establecer una posible correlación con el análisis funcional (campo visual -CV-) y estructural (OCT). Asimismo, se analizaron las posibles diferencias intergrupales para dilucidar si los cambios en la angio-OCT preceden o son secundarios al daño glaucomatoso estructural en nuestra cohorte de pacientes y, finalmente, para verificar si los valores de perfusión son globalmente menores en el grupo de GNT en comparación con el resto de los pacientes dada la etiología eminentemente isquémica de este tipo de glaucoma.

Material y método

Diseño del estudio y reclutamiento de pacientes

Este estudio transversal incluyó 11 ojos de pacientes con GPAA en estadio inicial, 10 ojos de pacientes con GPAA en estadio moderado/avanzado, 11 ojos de pacientes con HTO y 8 ojos de pacientes con GNT en distintos estadios. Se llevó a cabo en el departamento de Oftalmología del Hospital Clínico de Barcelona y el protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética local del hospital.

La selección de los pacientes se realizó siguiendo unos criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión fueron:

- >18 años de edad;
- mejor agudeza visual corregida de 20/40 o mejor;
- error refractivo menor de +6D de esfera y +-3D de cilindro;
- no historia previa de PIO >21mmHg en el grupo de GNT;

- cambios glaucomatosos del disco óptico clínicamente determinados en el grupo de GPAA, tales como adelgazamiento del rodete neural difuso o en muescas, alteraciones vasculares típicas, atrofia peripapilar, hemorragias en astilla, etc.

Los criterios de exclusión fueron:

- causas secundarias de glaucoma como glaucoma pseudoexfoliativo, uveítis, traumatismo o uso crónico de esteroides;
- maculopatías (p.ej. degeneración macular asociada a la edad, edema macular diabético, vitrectomía previa);
- retinopatías coexistentes (p.ej. retinopatía diabética o hipertensiva) u otras enfermedades oculares o sistémicas que afecten al campo visual;
- enfermedades neurológicas coexistentes que afecten la función visual y;
- presencia de opacidades que impidan una buena calidad en las imágenes de angio-OCT.

Si ambos ojos de los pacientes incluidos en el estudio cumplían los criterios de inclusión, se incluía solo el ojo derecho.

Pruebas realizadas

Los datos demográficos y clínicos recopilados incluyeron edad, sexo y subtipo de glaucoma. Los datos oftalmológicos incluyeron examen estructural (OCT y angio-OCT) y funcional (CV). Las pruebas de CV se realizaron con el perímetro automatizado de Humphrey SITA estándar 24-2 y los parámetros considerados fueron la desviación media (DM) y la desviación estándar modelo (DSM). Las pruebas se consideraron fiables cuando mostraron menos de un 33% de pérdidas de fijación y menos de un 33% de respuestas falsas positivas y falsas negativas. La severidad del glaucoma se registró según el valor de DM y la clasificación de Hodapp-Parrish-Anderson (DM <-6 dB: lesión glaucomatosa inicial; DM entre -6 y -12 dB: lesión glaucomatosa moderada; DM > -12 dB: lesión glaucomatosa avanzada). También se recogieron datos de imágenes de OCT de la cabeza del nervio óptico y de las CGR a nivel macular, incluyendo el grosor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina a nivel peripapilar (pCFNR) y su subdivisión en 4 cuadrantes (superior, nasal, temporal, inferior), el grosor medio de la retina a nivel macular (calculado entre la membrana limitante interna y el epitelio pigmentario de la retina) y el espesor medio del complejo de células ganglionares (CCG).

Todos los pacientes se sometieron a una sesión de imágenes con angio-OCT realizada con ZEISS CIRRUS HD-OCT, que incorpora tecnología FastTrac™ de seguimiento retiniano para lograr imágenes tridimensionales con mínimos artefactos de movimiento causados por microsacadas y cambios menores de fijación¹⁰. La densidad vascular en el área peripapilar se analizó con imágenes de angio-OCT de 4,5 x 4,5 mm² centradas en la cabeza del nervio óptico y se subdividió en los mismos 4 cuadrantes que la pCFNR. La densidad vascular a nivel macular se analizó con imágenes de angio-OCT de 6 x 6 mm² centradas en la fóvea. Cada imagen se revisó manualmente y se excluyeron las que contenían artefactos o errores de segmentación.

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS Versión 25.0 para Windows. Se verificó la distribución normal de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables continuas se presentaron como medias \pm desviaciones estándar. Se realizó la prueba de análisis de la variancia unidireccional (ANOVA) para comparar los datos de angio-OCT, el grosor de CFNR, el grosor medio de la retina a nivel macular y el espesor del CCG. Para determinar las diferencias entre los 4 grupos de estudio se realizó la prueba *post hoc* de Bonferroni para aquellos parámetros con homogeneidad de varianzas, y la prueba *post hoc* de Games-Howell para aquellos con heterogeneidad de varianzas. Dado que los parámetros del campo visual DM y DSM no siguen una distribución normal, estos se analizaron utilizando la prueba de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney para determinar diferencias significativas entre los 4 grupos estudiados.

Para determinar las asociaciones entre los índices de DV global y sectoriales de la angio-OCT y los correspondientes parámetros estructurales de la OCT se realizó el análisis de correlación de Pearson. Para determinar las asociaciones entre la DV global y macular y los parámetros funcionales CV DM y CV DSM se realizó el análisis de correlación de Spearman. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Se incluyeron un total de 11 sujetos (3 hombres) en el grupo de GPAA inicial, 10 sujetos (5 hombres) en el grupo de GPAA moderado/avanzado, 8 sujetos (3 hombres) en el grupo de GTN y 11

sujetos (5 hombres) en el grupo de HTO. La edad media era de $77,18 \pm 7,85$ años en el grupo de GPAA inicial, $74,80 \pm 11,32$ años en el grupo de GPAA moderado/avanzado, $72,13 \pm 5,92$ años en el grupo de GTN y $60,91 \pm 11,99$ años en el grupo de HTO. La Tabla 1 muestra los datos de DV de la angio-OCT, el grosor de la CFNR y el grosor macular y del CCG de la OCT y los datos de DM y DSM del campo visual, así como las comparaciones intergrupales.

Como era de esperar, el grosor global de la CFNR a nivel peripapilar mostró una reducción significativa en los 3 grupos de glaucoma en comparación con el grupo de HTO. Aun así, el grosor medio del CCG no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de GPAA inicial y el de HTO ($p = 0,092$). Además, el grosor total de la retina a nivel macular solo mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de GPAA moderado/avanzado y el de HTO ($p = 0,001$).

Considerando los parámetros de la angio-OCT, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de DV entre los grupos de GPAA inicial y moderado/avanzado ($p = 0,001$), entre GPAA moderado/avanzado y HTO ($p < 0,001$) y entre GTN y HTO ($p = 0,032$). No se obtuvieron diferencias significativas para ninguno de los parámetros de DV estudiados entre los grupos de GPAA inicial y GTN ni entre GPAA moderado/avanzado y GTN ni entre GPAA inicial y HTO. Asimismo, los índices de DV en la mácula no mostraron diferencias significativas entre ninguno de los grupos. ($p = 0,211$). En la Figura 1 se muestra la estructura vascular de los 4 grupos estudiados.

El análisis de la correlación entre los parámetros estructurales y de DV se muestra en la Tabla 2. Analizados conjuntamente, todos los pares de parámetros del área peripapilar mostraron una asociación positiva entre la DV y el grosor de la CFNR, teniendo la correlación más fuerte en el sector inferior ($r = 0,831, p < 0,001$) y la más débil en el sector temporal ($r = 0,386, p = 0,014$). En la Figura 2A se puede observar la correlación positiva entre la DV global y el grosor de la CFNR a nivel peripapilar, indicando una reducción de la DV en los casos de lesión estructural avanzada. Considerando cada grupo por separado, el grupo de GPAA inicial mostró una fuerte correlación positiva estadísticamente significativa en el sector temporal ($r = 0,622, p = 0,041$), el grupo de GPAA moderado/avanzado en el sector superior ($r = 0,706, p = 0,022$), el grupo de GTN en los sectores superior ($r = 0,719, p = 0,045$) e inferior ($r = 0,931, p = 0,001$) y a nivel global ($r = 0,851, p = 0,007$) y el grupo de HTO en el sector inferior ($r = 0,682, p = 0,021$).

	GPAА inicial	GPAА Mod/Av.	GNT	HTO	p (total)	p1	p2	p3	p4	p5	p6
Densidad Vascular (%)											
Global peripapilar	42,78 ± 1,71	39,13 ± 1,55	41,23 ± 3,05	43,88 ± 1,32	<0,001	0,001	0,541	1,000	0,166	<0,001	0,032
Sectorial peripapilar											
Superior	40,37 ± 2,35	36,84 ± 3,58	38,59 ± 4,69	42,20 ± 1,77	0,003	0,086	1,000	1,000	1,000	0,002	0,109
Inferior	40,95 ± 3,68	34,66 ± 2,55	38,08 ± 3,74	44,19 ± 2,17	<0,001	<0,001	0,310	0,108	0,148	<0,001	0,001
Nasal	43,15 ± 2,43	39,46 ± 3,60	41,08 ± 2,48	42,33 ± 2,69	0,031	0,032	0,754	1,000	1,000	0,161	1,000
Temporal ^a	46,45 ± 1,94	44,13 ± 1,99	46,91 ± 3,57	46,72 ± 1,30	0,031	0,064	0,986	0,980	0,258	0,015	0,999
Macular	33,05 ± 8,08	32,97 ± 9,19	36,41 ± 3,70	38,64 ± 5,75	0,211	1,000	1,000	0,449	1,000	0,468	1,000
Grosor de la CFNR (µm)											
pCFNR global	77,36 ± 7,95	62,70 ± 9,66	70,88 ± 10,48	90,91 ± 12,06	<0,001	0,013	1,000	0,020	0,586	<0,001	0,001
pCFNR sectorial											
Superior	87,18 ± 10,19	75,20 ± 12,75	80,75 ± 18,09	110,27 ± 14,53	<0,001	0,332	1,000	0,002	1,000	<0,001	<0,001
Inferior	94,64 ± 18,69	63,70 ± 9,91	79,00 ± 19,43	117,73 ± 22,97	<0,001	0,003	0,462	0,035	0,537	<0,001	<0,001
Nasal	66,73 ± 9,67	59,80 ± 11,77	64,63 ± 11,95	72,36 ± 14,44	0,141	1,000	1,000	1,000	1,000	0,137	1,000
Temporal	60,55 ± 13,34	52,00 ± 14,12	59,38 ± 6,35	65,73 ± 11,82	0,095	0,685	1,000	1,000	1,000	0,080	1,000
Grosor Macular (µm)	265,82 ± 14,76	249,10 ± 15,44	267,75 ± 17,87	279,18 ± 15,73	<0,001	0,125	1,000	0,333	0,107	0,001	0,775
Grosor medio del CCG (µm)	71,18 ± 7,99	61,00 ± 6,75	68,75 ± 5,65	78,91 ± 7,45	0,001	0,014	1,000	0,092	0,166	<0,001	0,024
CV DM (dB) ^b	-2,66 ± 1,52	-10,36 ± 3,36	-5,13 ± 3,40	-0,91 ± 1,25	<0,001	<0,001	0,069	0,009	0,008	<0,001	0,002
CV DSM (dB) ^b	3,42 ± 1,92	8,88 ± 2,90	6,17 ± 3,86	2,05 ± 0,78	<0,001	0,001	0,090	0,017	0,083	<0,001	0,004

p (total): valor de p obtenido de ANOVA; p1: valor de p obtenido de la prueba *post hoc* de Bonferroni entre GPAА inicial y GPAА Moderado/Avanzado. p2: valor de p obtenido de la prueba *post hoc* de Bonferroni entre GPAА inicial y GNT. p3: valor de p obtenido de la prueba *post hoc* de Bonferroni entre GPAА inicial e HTO. p4: valor de p obtenido de la prueba *post hoc* de Bonferroni entre GPAА Moderado/Avanzado y GNT. p5: valor de p obtenido de la prueba *post hoc* de Bonferroni entre GPAА Moderado/Avanzado e HTO. p6: valor de p obtenido de la prueba *post hoc* de Bonferroni entre GNT e HTO.

^aLos valores de DV a nivel temporal no tienen homogeneidad de variancias, por lo que se aplicó la prueba *post-hoc* de Games-Howell.

^bLos valores DM y DSM del campo visual no siguen una distribución normal, por lo que se realizaron las pruebas estadísticas Kruskal-Wallis (p (total)) y U de Mann-Whitney U (p1-6)

Tabla 1. Análisis de los datos diagnósticos entre los grupos a estudio.

Los pares de parámetros a nivel macular no mostraron correlaciones estadísticamente significativas ni entre la DV y los parámetros estructurales ni entre la DV y los parámetros del campo visual.

En lo que respecta a la DM del CV, se observó una fuerte correlación positiva estadísticamente significativa con la DV global peripapilar ($r = 0,801$, $p < 0,001$), representada en la Figura 2B, indicando una reducción de la DV en casos de deterioro avanzado del campo visual. Considerando los grupos por separado, solo el grupo de GNT mostró esta correlación ($r = 0,703$, $p = 0,037$). El DSM del CV mostró una fuerte correlación negativa significativa con la DV peripapilar ($r = -0,671$, $p < 0,001$), indicando una reducción de la DV con un incremento del DSM.

Discusión

Los avances en los dispositivos de análisis de imágenes como la OCT y la angio-OCT han permitido la observación y el análisis in vivo de los cambios morfológicos y funcionales en pacientes con glaucoma, dado que pueden detectar un adelgazamiento de las capas internas de la retina y una reducción de las redes vasculares incluso en estadios tempranos de la enfermedad¹¹. En este estudio, los pacientes con glaucoma mostraron un grosor medio de la CFNR a nivel peripapilar significativamente menor en comparación con el grupo de HTO. Comparando los diferentes estadios de GPAА, el grupo de GPAА moderado/avanzado mostró una alteración estructural (pCFNR global) más marcada que el

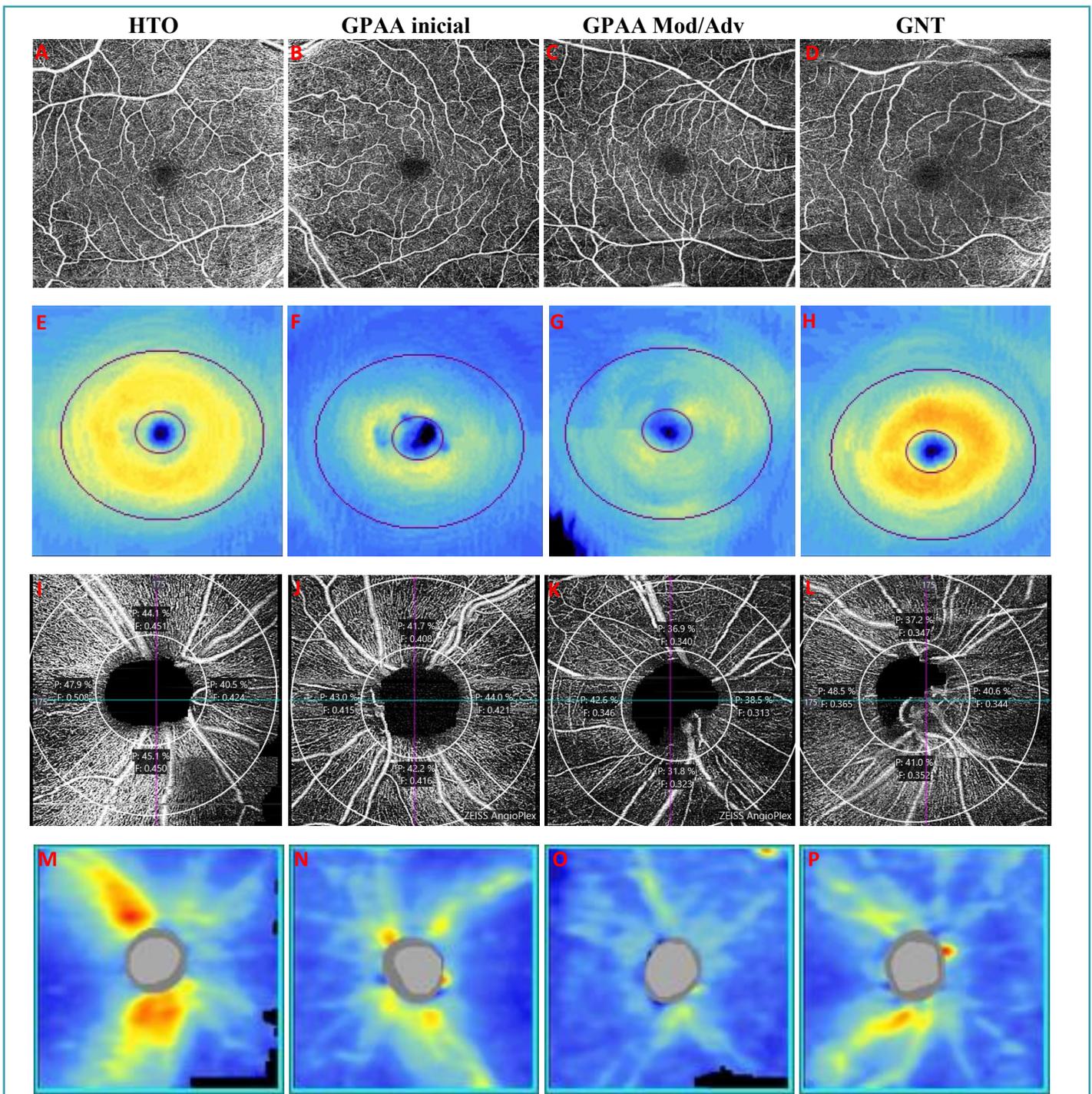


Figura 1. Demostración de imágenes de angio-OCT de la retina a nivel macular (A-D) y a nivel peripapilar (I-J) y los correspondientes mapas de OCT del grosor medio del CCG (E-H) y del grosor de la CFNR (M-P). Ojo derecho de un paciente de 69 años con HTO (A, E, I, M) que muestra una red microvascular densa en ambas regiones sin mostrar defectos estructurales. Ojo izquierdo de una paciente de 80 años con GPAA inicial (B, F, J, N): en la región macular muestra un descenso significativo de la DV y del grosor del CCG y en el área peripapilar muestra una leve reducción de la DV y el grosor de CFNR. Ojo derecho de una paciente de 73 años con GPAA moderado/avanzado (C, G, K, O) que muestra una reducción marcada de la microvasculatura y el grosor retiniano; en el área peripapilar (K) la reducción de la DV es más pronunciada en el sector inferior. Ojo derecho de una paciente de 81 años con GNT (D, H, L, P): en la región macular muestra una disminución de los capilares y un escalón nasal en el mapa de grosor del CCG; en el área peripapilar (L, P) los sectores superior y nasal muestran menos DV y el grosor de CFNR también está reducido.

	Todos los ojos		GPAA inicial		GPAA Mod/Av		GNT		HTO	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
pDV global y pCFNR ^a	0,775	<0,001	0,342	0,303	0,560	0,092	0,851	0,007	0,575	0,064
pVD sectorial y pCFNR ^a										
Superior	0,695	<0,001	0,196	0,565	0,706	0,022	0,719	0,045	0,374	0,257
Inferior	0,831	<0,001	0,503	0,115	0,274	0,443	0,931	0,001	0,682	0,021
Nasal	0,390	0,013	0,497	0,120	-0,200	0,579	0,671	0,069	0,530	0,093
Temporal	0,386	0,014	0,622	0,041	0,590	0,073	0,137	0,747	-0,418	0,201
DV Macular y grosor de CCG ^a	0,095	0,561	-0,345	0,298	0,179	0,621	0,096	0,821	-0,306	0,361
DV Macular y grosor macular ^a	0,277	0,083	0,216	0,523	0,070	0,847	0,393	0,335	0,068	0,842
pDV global y CV DM ^b	0,801	<0,001	0,600	0,051	0,311	0,382	0,738	0,037	0,274	0,415
DV Macular y CV DM ^b	0,175	0,279	-0,382	0,247	0,382	0,276	0,476	0,233	0,114	0,739
pDV Global y CV DSM ^b	-0,671	<0,001	-0,436	0,180	-0,250	0,486	-0,429	0,289	0,169	0,619
DV Macular y CV DSM ^b	-0,199	0,218	0,155	0,650	0,030	0,934	-0,190	0,651	-0,392	0,233

^aLa prueba de correlación de Pearson se usó para determinar la asociación entre las variables de la angio-OCT y la OCT.

^bLa prueba de correlación de Spearman se usó para determinar la asociación entre los parámetros del Campo Visual y los de Densidad Vascular en las áreas peripapilar y macular.

Tabla 2. Correlación entre los valores de DV macular y peripapilar y los correspondientes parámetros estructurales y del campo visual de la población de estudio.

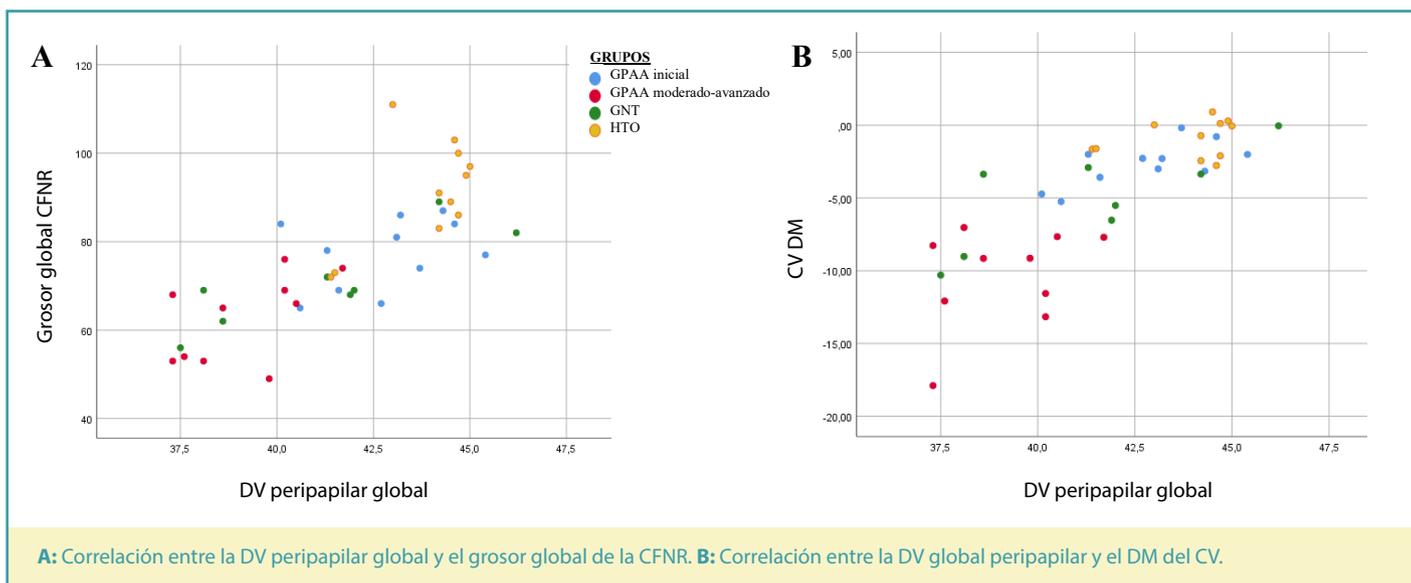


Figura 2. Gráficos de dispersión codificados por colores que ilustran el grado de correlaciones positivas entre la DV peripapilar y los parámetros funcionales y estructurales.

grupo de GPAA inicial. Asimismo, la angio-OCT mostró que la DV global a nivel peripapilar era significativamente menor en el grupo de GPAA moderado/avanzado en comparación con el grupo de GPAA inicial, sugiriendo así que este tipo de glaucoma tiene mayor

afectación vascular a medida que progresa. Estos hallazgos son consistentes con los de Poli *et al*¹², quienes también reportaron que cuanto más severo era el glaucoma menor era la DV macular y peripapilar. Al igual que en el presente estudio, tampoco

encontraron diferencias significativas en los parámetros de DV a nivel macular entre los grupos de GPAA inicial y GPAA moderado/avanzado, pero encontraron diferencias significativas entre todos los grupos de glaucoma en comparación con los sujetos sanos. Además, Xu *et al*¹³ encontraron diferencias en la perfusión microvascular y el grosor retiniano en la región macular entre el grupo de GPAA inicial y GPAA moderado, pero no entre el GPAA moderado y el GPAA avanzado. Estas diferencias en los hallazgos de DV entre el área macular y peripapilar podrían explicarse por el distinto aporte vascular de estas dos regiones. Mientras que la principal fuente de aporte sanguíneo de la cabeza del nervio óptico y la región peripapilar es la arteria ciliar posterior juntamente con la arteria retiniana, la región macular parafoveal solo se nutre de ramas distales de arterias ciliares posteriores cortas¹⁴. Por este motivo, podría ser más difícil observar diferencias entre distintos tipos de glaucoma en el área macular.

Dado que los factores vasculares son importantes en la patogenia del glaucoma, varios estudios^{3,15,16} han evaluado las diferencias vasculares entre el glaucoma y los ojos con HTO, encontrando una DV significativamente menor en los grupos con glaucoma en comparación con el grupo de HTO. En el presente estudio, no se obtuvieron diferencias significativas entre el grupo de GPAA inicial y el de HTO. Esta diferencia se podría explicar porque los estudios previos no compararon el grupo de HTO con cada estadio del glaucoma. En un estudio reciente, Hou *et al*¹⁷ mostraron que el GPAA inicial tiene una pérdida porcentual de DV similar al GPAA preperimétrico, mientras que la pérdida porcentual del grosor del CCG es mayor. Esto podría indicar que el adelgazamiento de las capas internas de la retina es el primer evento en el GPAA y que la pérdida posterior de DV es un resultado de ello.

Varios estudios mostraron que la alteración de la autorregulación vascular era más pronunciada en el GNT que en el glaucoma hipertensivo, especialmente en casos de GNT con progresión. Por este motivo, se ha sugerido que los factores de riesgo vascular tienen un impacto mayor en pacientes con GNT, quienes parecen ser más propensos a sufrir desregulación vascular sistémica y una perfusión anormal del nervio óptico. Dado que una disminución del FSO en la cabeza del nervio óptico causa una falta de adenosina trifosfato (ATP), el principal transportador de energía del flujo axoplásmico, se cree que una reducción del FSO induce una deformación de la lámina cribosa y una disrupción del flujo axoplásmico, causando una neuropatía óptica glaucomatosa.

Sin embargo, otros especularon que la lesión mecánica inducida por la PIO en el GNT es tan importante como en el GPAA a pesar del hecho de que se caracteriza por una PIO dentro del rango de la normalidad, siendo la única diferencia la mayor fragilidad del nervio óptico en el GNT^{11,18,19}.

En este estudio no se observaron diferencias significativas entre los grupos de GNT y GPAA en ninguno de los exámenes estructurales ni vasculares. Toshev *et al*³ tampoco encontraron diferencias globales ni sectoriales en los parámetros de DV peripapilar entre los grupos de glaucoma hipertensivo y GNT comparando pacientes con una pérdida funcional similar. De manera similar, Mursch-Edlmayr *et al*²⁰ no encontraron diferencias entre el glaucoma hipertensivo y el GNT en los parámetros de DV en el área macular empleando un tamaño de marco de la angio-OCT de 3x3 mm. Por este motivo plantearon la hipótesis de que un área de medición de 6x6mm, la empleada en este estudio, podría detectar diferencias, pero ni Xu *et al*²¹ ni el presente estudio pudieron encontrar diferencias estadísticamente significativas. Todos estos hallazgos sugieren que el GPAA y el GNT tienen un igual descenso de la microvasculatura con defectos perimétricos similares.

En contraste, Xu *et al*²¹ reportaron una disminución significativa de la DV media a nivel peripapilar en ojos con GNT en comparación con ojos con GPAA, así como diferencias significativas en todos los sectores estudiados excepto el sector inferotemporal. Esta discrepancia en los resultados podría explicarse por diferencias en el estadio del glaucoma, dado que el GNT parece tener una reducción más marcada de la DV peripapilar que los ojos con GPAA en estadios más avanzados.

La correlación significativa entre los valores de DV, la DM del CV, el grosor de la CFNR y el grosor del CCG se ha descrito previamente en varios estudios^{3,16,20,22}. Los resultados de este estudio muestran una correlación positiva significativa entre el grosor global de la CFNR y la DV global a nivel peripapilar, así como entre los pares de parámetros sectoriales. En contraste con los hallazgos de Toshev *et al*³, estas asociaciones no se observaron en todos los análisis de subgrupos y la asociación más débil encontrada fue en el sector temporal, mientras Toshev *et al* mostraron la asociación más fuerte en los sectores inferotemporal y superotemporal de la cabeza del nervio óptico. Estas discrepancias pueden ser debidas a la falta de potencia del presente estudio.

En la región macular Wu *et al*²³ observaron una correlación entre la DV y el grosor del CCG dentro del grupo con glaucoma. Estos

hallazgos fueron corroborados por Mursch-Edlmayr *et al*²⁰, quienes encontraron una fuerte correlación entre estos parámetros al comparar el grupo de glaucoma hipertensivo y el grupo de GNT. Xu *et al*¹³ también encontraron una asociación positiva significativa entre la perfusión microvascular de la retina y el daño estructural en la región macular, estando la más fuerte en el sector inferior. Aun así, en el presente estudio no se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre los parámetros estructurales y de DV en la región macular.

En posteriores investigaciones, Wang *et al*²² demostraron que en el glaucoma el índice de flujo y la DV están estrechamente correlacionados con la severidad del daño estructural y con la pérdida de campo visual. Además, Yarmohammadi *et al*²⁴ observaron que la disminución de la DV se asociaba significativamente con la severidad de la pérdida del campo visual independientemente del daño estructural. Los resultados del presente estudio también mostraron una correlación significativa entre los parámetros del campo visual y la DV global a nivel peripapilar, reflejando una correlación más fuerte con la DM que con la DSM, tal como se observó en los dos estudios mencionados. A pesar de ello, en el análisis de subgrupos solo el grupo de GNT alcanzó una correlación estadísticamente significativa entre los valores de DM del CV y la DV global peripapilar, lo que podría ser debido al relativo pequeño tamaño de la muestra incluida en el estudio.

Una vez más en contraste con Mursch-Edlmayr *et al*²⁰, en la región macular no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas con los parámetros del campo visual.

Este estudio presenta varias limitaciones. Primero de todo, incluye una cantidad pequeña de ojos en todos los grupos estudiados y no todos ellos tienen el mismo tamaño de muestra. Además, en varios estudios se ha descrito una relación significativa entre la edad avanzada y la reducción de la densidad vascular, lo que representa un sesgo potencial al analizar los datos de la angio-OCT^{20,23}. En este estudio la muestra no se ajustó por edad y sexo, por lo que estos parámetros son potenciales factores de confusión que podrían haber alterado los resultados. En segundo lugar, el grupo de GNT incluye diferentes estadios del glaucoma, por lo que esta podría ser la razón por la cual no se hallaron diferencias significativas con los grupos de GPAA. Aun así, existen muy pocos estudios publicados con las características del presente.

Conclusiones

En conclusión, los resultados indicaron que la angio-OCT puede detectar una reducción de la densidad vascular y que esta se correlaciona con el grado de cambios glaucomatosos funcionales y estructurales, mostrando una mayor reducción de la DV a mayor severidad de pérdida del campo visual y de daño estructural.

En este estudio los ojos glaucomatosos mostraron una reducción significativa de la DV peripapilar en comparación con los ojos con HTO, a excepción del grupo de GPAA inicial, sugiriendo así que el daño estructural podría ser el primer evento del GPAA y que la pérdida de la DV es una consecuencia de ello. Asimismo, los resultados sugirieron que a medida que el estadio del GPAA progresa, la DV decrece, respaldando la hipótesis de que a medida que el daño glaucomatoso de las fibras nerviosas progresa, los requerimientos de aporte sanguíneo disminuyen, causando una redistribución vascular que reduce la DV en las áreas más afectadas de la retina.

Este estudio no pudo dilucidar si el GNT realmente presenta menor DV en comparación con el GPAA, dado que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Por esta razón, se requieren futuras investigaciones que comparen los diferentes estadios de GNT y GPAA con una mayor muestra de pacientes e incluyendo una subdivisión de los pacientes de GNT en diferentes subgrupos según la severidad del glaucoma.

La angio-OCT es una tecnología relativamente nueva, prometedora y no invasiva para evaluar la conversión a glaucoma y su progresión y está siendo cada vez más incorporada en los procesos de toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con glaucoma en la práctica clínica diaria.

Desde una perspectiva teórica, aun se necesita realizar muchos estudios para dilucidar si los defectos de densidad vascular son el origen o la consecuencia de la pérdida axonal glaucomatosa y el daño funcional resultante.

Financiación

Este estudio carece de fuentes de financiación.

Conflicto de interés

Este estudio no presenta conflictos de interés.

Bibliografía

- Križaj D. What is glaucoma? Webvision: The Organization of the Retina and Visual System. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543075/> Publicado el 30 de mayo del 2019. Fecha de acceso: 7 de septiembre del 2020.
- Ichhpujani P, Kumar S. What's New in Pathogenesis of Glaucoma. *Glaucoma Current Practices in Ophthalmology*. Springer Singapore; <http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-8457-8> Publicado en 2019. Fecha de acceso: 12 de septiembre del 2020
- Toshev AP, Schuster AK-G, ul Hassan SN, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Optical Coherence Tomography Angiography of Optic Disc in Eyes With Primary Open-angle Glaucoma and Normal-tension Glaucoma. *J Glaucoma*. 2019;28(3):243–51.
- Barthelmes J, Nägele MP, Ludovici V, Ruschitzka F, Sudano I, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease and Flammer syndrome—similarities and differences. *EPMA J*. 2017;8(2):99–109.
- Ahmad SS. Controversies in the vascular theory of glaucomatous optic nerve degeneration. *Taiwan J Ophthalmol*. 2016;6(4):182–6.
- Musat O, Colta D, Cernat C, Boariu AM, Alexandru L, Georgescu R, et al. New perspectives in retinal imaging - angio OCT. *Rom J Ophthalmol*. 2016;60(2):63–7.
- Hervás A, García-Delpech S, Udaondo P. Análisis de la perfusión del nervio óptico mediante el uso de angio-OCT en glaucoma. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2021;96(4):214–8.
- Holló G. What's New in Optical Coherence Tomography Angiography for Glaucoma. In: *Glaucoma Current Practices in Ophthalmology*. Springer, Singapore; 2019. p. 91–106.
- Chan KKW, Tang F, Tham CCY, Young AL, Cheung CY. Retinal vasculature in glaucoma: a review. *BMJ Open Ophthalmol*. 2017;1(1):e000032.
- Rosenfeld PJ, Durbin MK, Roisman L, Zheng F, Miller A, Robbins G, et al. ZEISS Angioplex™ Spectral Domain Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects. 2016. p. 18–29.
- Nakazawa T, Fukuchi T. What is glaucomatous optic neuropathy? *Jpn J Ophthalmol*. 2020;64(3):243–9.
- 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):619–29.
- Xu H, Kong XM. [Study of retinal microvascular perfusion alteration and structural damage at macular region in primary open-angle glaucoma patients]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2017;53(2):98–103.
- Salazar JJ, Ramírez AI, De Hoz R, Salobrar-García E, Rojas P, Fernández-Albarral JA, et al. Anatomy of the Human Optic Nerve: Structure and Function. In: *Optic Nerve. IntechOpen*; 2019; 1–46.
- Chao S-C, Yang S-J, Chen H-C, Sun C-C, Liu C-H, Lee C-Y. Early Macular Angiography among Patients with Glaucoma, Ocular Hypertension, and Normal Subjects. *J Ophthalmol*. 2019;2019:1–7.
- Kose HC. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary region and macula in normal, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and ocular hypertension eyes. *Int J Ophthalmol*. 2020;13(5):744–54.
- Hou H, Moghimi S, Zangwill LM, Shoji T, Ghahari E, Penteado RC, et al. Macula Vessel Density and Thickness in Early Primary Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2019;199:120–32.
- Barbosa-Breda J, Van Keer K, Abegão-Pinto L, Nassiri V, Molenberghs G, Willekens K, et al. Improved discrimination between normal-tension and primary open-angle glaucoma with advanced vascular examinations - the Leuven Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(1):e50–6.
- Fan N, Tan J, Liu X. Is “normal tension glaucoma” glaucoma? *Med Hypotheses*. 2019;133:109405.
- Mursch-Edlmayr AS, Waser K, Podkowinski D, Bolz M. Differences in swept-source OCT angiography of the macular capillary network in high tension and normal tension glaucoma. *Curr Eye Res*. 2020;45(9):1168–72.
- Xu H, Zhai R, Zong Y, Kong X, Jiang C, Sun X, et al. Comparison of retinal microvascular changes in eyes with high-tension glaucoma or normal-tension glaucoma: a quantitative optical coherence tomography angiographic study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(6):1179–86.
- Wang X, Jiang C, Ko T, Kong X, Yu X, Min W, et al. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(9):1557–64.
- Wu J, Sebastian RT, Chu CJ, McGregor F, Dick AD, Liu L. Reduced Macular Vessel Density and Capillary Perfusion in Glaucoma Detected Using OCT Angiography. *Curr Eye Res*. 2019;44(5):533–40.
- Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Yousefi S, Saunders LJ, et al. Relationship between Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;123(12):2498–508.