

**EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DEL PROTOCOLO ANGIO-DISC
DEL TOMÓGRAFO AVANTI (OPTOVUE INC.) PARA LA MEDICIÓN DE LA
DENSIDAD VASCULAR EN PERSONAS MAYORES DE 18 AÑOS CON Y SIN
DIAGNÓSTICO DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO EN LA FUNDACIÓN
OFTALMOLÓGICA DE SANTANDER**

ELIZABETH CAROLINA GONZÁLEZ MORALES

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BUCARAMANGA
2024**

**EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DEL PROTOCOLO ANGIO-DISC
DEL TOMÓGRAFO AVANTI (OPTOVUE INC.) PARA LA MEDICIÓN DE LA
DENSIDAD VASCULAR EN PERSONAS MAYORES DE 18 AÑOS CON Y SIN
DIAGNÓSTICO DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO EN LA FUNDACIÓN
OFTALMOLÓGICA DE SANTANDER**

ELIZABETH CAROLINA GONZÁLEZ MORALES

Trabajo de grado para optar título de Magister Epidemiología

Directora de Trabajo de Grado

LINA MARIA VERA CALA, MD

Profesora Titular UIS

Codirectores:

JUAN CAMILO PARRA RESTREPO, MD

Especialista en Glaucoma FOSCAL

PAUL CAMACHO LOPEZ, MD

Director de Investigaciones FOSCAL

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE SALUD PÚBLICA

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BUCARAMANGA

2024

DEDICATORIA

A la fuente de luz que me inspiro.

A mi Padres por su amor y comprensión.

A Eliana por su apoyo constante a lo largo de este proceso.

A Elkin por su ayuda y tiempo en esta experiencia.

A mis amigos Ayuda yoga Mari, Ale y Fabi por su compañerismo y gran amistad.

A Luis Carlos Orozco y Diana Marina Camargo por ser motivo de inspiración y conocimientos al adentrarme en la investigación.

A la Dra. Lina María Vera por ser mi directora en este proyecto.

A mis codirectores y a todos mis docentes por brindarme su conocimiento.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN.....	16
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
2. JUSTIFICACIÓN	21
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	22
4. OBJETIVOS	23
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	23
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
5. MARCO TEÓRICO.....	24
5.1 GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO	24
5.1.1 Epidemiología.....	25
5.1.2 Factores de riesgo.....	27
5.2 DIAGNÓSTICO	28
5.2.1 Tomografía de Coherencia Óptica.....	32
5.3 ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA.....	33
5.4 EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS DIAGNÓSTICAS	38
5.4.1 Fases y tipos de muestreo.....	38
5.4.2 Validez.....	41
5.4.2.1 Validación facial.....	41
5.4.2.2 Validación de contenido.....	41
5.4.2.3 Validación de constructo.....	42
5.4.2.4 Validación de criterio.....	42
5.4.3 Confiabilidad.....	42
5.4.3.1 Acuerdo o concordancia.....	43
5.4.3.2 Consistencia interna.....	43
5.4.4 Sesgos.....	44
6. ESTADO DEL ARTE	45

6.1 GOLD STANDARD EN GLAUCOMA.....	45
6.2 VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DE LA ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DEL DISCO ÓPTICO EN PERSONAS SANAS Y CON DIAGNÓSTICO DE GLAUCOMA	47
7. MATERIALES Y MÉTODOS.....	51
7.1 DISEÑO.....	51
7.2 FASE	51
7.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO	51
7.4 MUESTREO	51
7.4.1 Tipo de Muestreo.....	52
7.4.2 Tamaño de la muestra.....	52
7.4.2.1 Validez de criterio.....	53
7.4.2.2 Reproducibilidad.....	54
7.5 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD no corresponde a pág. De tabla contenido	57
7.5.1 Criterios de inclusión	57
7.5.2 Criterios de exclusión.....	57
7.6 VARIABLES	58
7.6.1 Sociodemográficas	58
7.6.2 Antecedentes clínicos.....	58
7.6.3 Variables de Diagnóstico clínico	58
7.6.4 variables relacionadas con el instrumento	59
7.7 PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS	59
7.7.1 Prueba piloto.....	59
7.7.2 Procedimiento.....	59
7.8 ANÁLISIS	61
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	64
9. TRATAMIENTO DE DATOS PERSONALES.....	67
10. RESULTADOS	68
10.1 DIAGNÓSTICO DE GPAA SEGÚN EL GOLD STANDARD.....	68
10.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	68

10.2.1 Sexo	68
10.2.2 Raza	68
10.2.3 Edad	69
10.3 ANTECEDENTES PERSONALES.....	70
10.3.1 Antecedentes familiares de Glaucoma.....	70
10.3.2 Antecedentes de enfermedades de Tiroides.....	70
10.3.3 Antecedentes de Dislipidemias.....	71
10.3.4 Antecedentes de Migraña y fenómenos vasoespásticos.....	71
10.3.5 Antecedentes de Diabetes.....	71
10.3.6 Antecedentes de Hipertensión Arterial.....	71
10.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	71
10.4.1 Agudeza Visual.....	71
10.4.2 Miopía y otros defectos refractivos.....	71
10.4.3 Evaluación del nervio óptico	73
10.4.3.1 Anillo neuroretiniano.....	73
10.4.3.2 Excavación.....	73
10.4.3.3 Presión Intraocular.....	73
10.4.4 Campo visual.....	73
10.5 CARACTERÍSTICAS DE LA TOMOGRAFÍA DE CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS Y DEL COMPLEJO DE CÉLULAS GANGLIONARES EN LOS GRUPOS DE GPAA Y CONTROL.....	74
10.6 CARACTERÍSTICAS DE LA ANGIOTOMOGRAFÍA DE DISCO ÓPTICO EN LOS GRUPOS DE GPAA Y CONTROL	77
10.7 VALIDEZ DIAGNÓSTICA DEL PROTOCOLO ANGIODISC PARA LA MEDICIÓN DE LA DENSIDAD VASCULAR EN LOS GRUPOS DE GPAA Y CONTROL	81
10.7.1 Área bajo la curva ROC.....	81
10.7.2 Puntos de corte.....	84
10.8 REPRODUCIBILIDAD PRUEBA-REPRUEBA DE LA DENSIDAD VASCULAR A TRAVÉS DE LA ANGIOTOMOGRAFÍA DE DISCO ÓPTICO EN LOS GRUPOS DE GPAA Y CONTROL.....	86

10.9 COMPARACIÓN DE LOS VALORES SEGMENTARIOS DE LA OCT DE CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS CON LOS HALLAZGOS SECTORIALES DEL DEL PROTOCOLO DE LA ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA DE DISCO ÓPTICO.	87
11. DISCUSIÓN.....	89
12. CONCLUSIONES.....	98
13. RECOMENDACIONES.....	99
BIBLIOGRAFÍA	100
ANEXOS	111

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Disco óptico Glaucomatoso.....	24
Figura 2. Tomografía de capa de fibras nerviosas, mapa dividido en octantes.	33
Figura 3. Equipos de OCTA para la medición de la densidad vascular del nervio	36
Figura 4. Angiotomografía por tomografía de disco óptico con Angiovue Optovue Inc. Fremont. Focal.	37
Figura 5. Tipos de muestreo	41
Figura 6. Primer cálculo de tamaño de muestra para sensibilidad con el programa Stata versión 14.0	53
Figura 7. Segundo cálculo de tamaño de muestra para especificidad con el programa Stata versión 14.0	54
Figura 8. Cálculo de tamaño de muestra para reproducibilidad con programa Stata versión 14.0	55
Figura 9. Asignación de sujetos aleatorios a la prueba con programa Epidat versión 4.2	56
Figura 10. Resumen del protocolo	61
Figura 11. Gráfica de las áreas bajo la curva ROC incluyendo todos los parámetros de porcentaje de densidad vascular densidad	82
Figura 12. Gráfica de las áreas bajo la curva ROC más óptimas del porcentaje de densidad vascular	85

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Características sociodemográficas grupos control y GPAA	69
Tabla 2. Relación de los grupos de GPAA y control entre grupos etarios	70
Tabla 3. Antecedentes personales y características clínicas en los grupos de GPAA y control	72
Tabla 4. Características de la Agudeza visual en grupos control y GPAA.....	72
Tabla 5. Defectos refractivos en los grupos control y GPAA	72
Tabla 6. Parámetros de la tomografía de capa de fibras nerviosas, nervio óptico y complejo ganglionar en los grupos control y GPAA.....	75
Tabla 7. Sujetos normales Distribución del espesor de la capa de fibra nerviosa retiniana.	76
Tabla 8. Valores del complejo de células ganglionares encontrados en personas sanas	76
Tabla 9. Comparación entre los valores de tomografía de CFN segmentarios	77
Tabla 10. Parámetros de Densidad vascular en los grupos control y GPAA.	79
Tabla 11. Características del protocolo Angio disc en la medición del grosor de CFN (micras) y parámetros del disco en los grupos GPAA y control.	80
Tabla 12. Capacidad diagnóstica de los parámetros densidad vascular del protocolo Angio-Disc en los grupos GPAA y control.	83
Tabla 13. Áreas bajo la curva ROC más óptimas en parámetros densidad vascular.	85
Tabla 14. Reproducibilidad test-retest en los parámetros de densidad vascular del protocolo Angio-Disc en los grupos GPAA y control.....	86
Tabla 15. Análisis de correlación entre valores segmentarios de CFN por OCT vs hallazgos sectoriales del grosor de CFN con protocolo Angio disco.....	87
Tabla 16. Análisis de correlación entre valores segmentarios de CFN por OCT vs hallazgos sectoriales del % densidad vascular con protocolo Angio disco.	88

LISTAS DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Operacionalización de variables	111
Anexo B. Carta de consentimiento informado	114
Anexo C. Formato de recolección de datos.....	120

ABREVIATURAS

AUC: Área bajo la curva

CV: campo visual

CCI: Coeficiente de Correlación Intraclase

CFN: Capa de fibras nerviosas

DV: Densidad vascular

GPAA: Glaucoma primario de Angulo abierto

GPAC: Glaucoma primario de Angulo cerrado

GTN: Glaucoma de tensión normal

GCC: Complejo de células ganglionares

IN: Infeonasal

IT: Inferotemporal

E: Especificidad

K: Kappa cohen

LR+: Likelihood ratio positivo

LR-: Likelihood ratio negativo

NL: Nasal inferior

NU: Nasal superior

OCT: tomografía de coherencia óptica

OCT A: Angiografía por tomografía de coherencia óptica

P: Prevalencia del diagnóstico

PIO: presión intraocular

PVS: plexo vascular superficial

PCI: plexo capilar intermedio

PCP: plexo capilar profundo

Q: Nivel o prevalencia de la prueba

RPC: Plexo capilar peripapilar radial

ROC: Curva del operador receptor

S: Sensibilidad

SAP: Perimetría automatizada estándar

SN: Superonasal

SQ: Calidad de la imagen

SSADA: Angiografía de decorrelación de amplitud de espectro dividido

SSI: Índice de la señal a ruido o índice de fuerza de la señal del scan.

ST: Superotemporal

TL: Temporal inferior

TU: Temporal superior

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

W₂: Kappa ponderado

RESUMEN

TITULO: EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DEL PROTOCOLO ANGIO-DISC DEL TOMÓGRAFO AVANTI (OPTOVUE INC.) PARA LA MEDICIÓN DE LA DENSIDAD VASCULAR EN PERSONAS MAYORES DE 18 AÑOS CON Y SIN DIAGNÓSTICO DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO EN LA FOSCAL*

AUTORES: ELIZABETH CAROLINA GONZÁLEZ MORALES**

PALABRAS CLAVES: TOMOGRAFIA POR ANGIOGRAFIA, GLAUCOMA, NERVIÓ OPTICO, DENSIDAD VASCULAR

DESCRIPCIÓN

El glaucoma se ha considerado como la principal causa de ceguera irreversible a nivel mundial por lo que actualmente surgen nuevas ayudas diagnósticas para la detección temprana y seguimiento de esta patología. El objetivo de esta investigación es evaluar la validez y confiabilidad del protocolo angio disc para la medición de la densidad vascular en personas mayores de 18 años con y sin diagnóstico de Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA). Es un estudio retrospectivo de tecnología diagnóstica.

Se incluyeron 400 ojos aleatorizados de 400 participantes 251 con GPAA y 149 sanos. Se observó un menor porcentaje de densidad vascular en el grupo de GPAA $p = < 0.001$. La capacidad diagnóstica del protocolo angio disc para discriminar sanos y GPAA fue muy buena en casi todos los parámetros segmentarios, 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 los hemicampos peripapilares superior e inferior con AUC 0.90, S: 85.66% -86.45% y E:81.21% - 84.56% respectivamente. La Reproducibilidad prueba prueba fue muy buena en ambos grupos con valores > 0.9 .

El protocolo angio disc podría considerarse como una herramienta diagnóstica complementaria al diagnóstico clínico del GPAA.

* Trabajo de grado

** Facultad De Salud. Escuela de Medicina. Maestría en Epidemiología. Director Lina María Vera Cala. MD, MSc. PhD Epidemiología. Codirector: Juan Camilo Parra. MD, Esp. Glaucoma, Dr. Paul Anthony Camacho López, MSc, Epidemiología.

ABSTRACT

TITLE: EVALUATION OF THE VALIDITY AND RELIABILITY OF THE ANGIO-DISC PROTOCOL OF THE AVANTI TOMOGRAPHY (OPTOVUE INC.) FOR THE MEASUREMENT OF VASCULAR DENSITY IN INDIVIDUALS AGED 18 YEARS AND ABOVE WITH AND WITHOUT A DIAGNOSIS OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA AT FOSCAL*.

AUTHORS: ELIZABETH CAROLINA GONZÁLEZ MORALES**

KEY WORDS: COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY, GLAUCOMA, OPTIC NERVE, VESSEL DENSITY

DESCRIPTION

Glaucoma has been considered the leading cause of irreversible blindness worldwide, which is why new diagnostic aids are currently emerging for early detection and monitoring of this condition. The objective of this research is to evaluate the validity and reliability of the angio disc protocol for measuring vascular density in individuals over 18 years of age with and without a diagnosis of primary open-angle glaucoma (POAG). It is a retrospective study of diagnostic technology.

A total of 400 eyes from 400 participants were included, with 251 diagnosed with POAG and 149 healthy individuals. A lower percentage of vascular density was observed in the POAG group ($p = 0.001$). The diagnostic capacity of the angio disc protocol to discriminate between healthy and POAG individuals was very good in almost all segmental parameters, with the best AUCs found in the whole disc image (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 AUCs of 0.90 (S: 85.66% - 86.45% and E: 81.21% - 84.56%, respectively). Test-retest reproducibility was very good in both groups with values >0.9 .

The angio disc protocol could be considered as a complementary diagnostic tool to clinical diagnosis of POAG.

* Degree work

** Facultad De Salud. Escuela de Medicina. Maestría en Epidemiología. Director Lina María Vera Cala, MSc, PhD Epidemiología. Codirector: Juan Camilo Parra .MD, Esp. Glaucoma, Dr. Paul Anthony Camacho López, MSc, Epidemiología

INTRODUCCIÓN

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es una neuropatía óptica bilateral asimétrica generalmente asintomática, que se caracteriza por la alteración en la cabeza del nervio óptico y deterioro del campo visual secundario a un daño producido en los axones de las células ganglionares en el nervio óptico¹. Existen varios factores de riesgo asociados como la presión intraocular alta, antecedentes de hipertensión, diabetes, antecedentes familiares con glaucoma, la edad, la raza entre otros. La pérdida de visión comienza lentamente afectando a visión periférica del campo visual, progresando hasta terminar en visión tubular y ceguera total si no es detectado y tratado a tiempo². Actualmente se han venido desarrollando nuevas herramientas diagnósticas para la detección temprana y seguimiento de esta patología, entre ellas se encuentran la angiografía por tomografía (OCTA) una técnica no invasiva que mide la densidad de la microvasculatura de retina y nervio óptico la cual se ha empezado a utilizar como complemento en el diagnóstico y seguimiento de glaucoma. Lo anterior indica la importancia de realizar estudios de validez y confiabilidad a estos instrumentos, con el objetivo de brindar un manejo más adecuado en la toma de decisiones.

¹ BRECHTEL-BINDEL, Margot; et al. Glaucoma Primario de ángulo abierto Rev. Hosp Gral Dr. M Gea González. 2001, vol. 4, nro.3, p.61-68.

² QUIGLEY, Harry A. Number of people with glaucoma worldwide. The British journal of ophthalmology. 1996, vol. 80, nro. 5. p.389-393.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El glaucoma se ha considerado como una de las principales causas de ceguera irreversible a nivel mundial, y representa un problema de salud pública. En 2013, según Tham et al. el número de personas de 40 a 80 años con glaucoma en todo el mundo se estimó en 64,3 millones, aumentando a 76,0 millones en 2020 y 111,8 millones en 2040³. Más de 70 millones de personas en todo el mundo tienen glaucoma considerándose como una de las principales causas de ceguera irreversible a nivel mundial⁴. Se cree que el 10% de los individuos con glaucoma son ciegos bilateralmente, pero más de la mitad no son conscientes de que están afectados ya que la enfermedad a menudo permanece asintomática hasta que es grave⁵. Varma et al en 2004 en un estudio de corte transversal con 6142 participantes encontraron una prevalencia de 4,74% (IC 4,22%-5,30%) en GPAA⁶.

En Latinoamérica, la prevalencia de esta enfermedad varía entre 1% y 3,4% en mayores de 40 años. En los países con predominio de población africana alcanza a representar entre un 15% y 20% relacionado con ceguera.^{7 8} En Colombia, específicamente en el departamento de Santander, la prevalencia de ceguera por glaucoma fue de 2,82% entre enero de 2007 y junio de 2008⁹.

³ THAM, Yih-Chung; et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; vol.121, p.2081–2090.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>

⁴ WEINREB, Robert; et al. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014, vol.311, nro.18, p.1901-11.

⁵ QUIGLEY, Harry; and BROMAN, A. T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol*. 2006; vol.90, p.262–267.

⁶ VARMA, Robert; et al. Prevalence of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension in Latinos. The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2004 Vol.111, nro.8, pp.1439-1448.

⁷ FURTADO, João M; et al. Causes of Blindness and Visual Impairment in Latin America. *Surv Ophthalmol* .2012, vol. 57, nro.2, p.149-177.

⁸ THAM, Yih-Chung; et al. Op. Cit.

⁹ RAMÍREZ GALVIS, Virgilio; et al. Prevalencia de ceguera en el Departamento de Santander-Colombia. *MedUNAB*. 2009; p.66-73.

Rueda et al en el 2007 encontraron en el municipio de Bucaramanga una prevalencia de glaucoma de 3,9%, aumentando a 8,5% en personas entre 70 y 79 años¹⁰.

El glaucoma es una de las enfermedades más graves y complejas en cuanto al ámbito de la salud ocular se refiere porque puede conducir a la ceguera total entre 6,6% a 8% a nivel mundial, es una enfermedad compleja según la guía latinoamericana de GPAA del 2019 porque requiere de una atención individualizada que dificulta los enfoques en salud pública^{11 12 13}.

La calidad de vida de las personas con glaucoma en un estado moderado o avanzado se asemeja en algunos aspectos a las personas que sufren de otras enfermedades crónicas como diabetes, enfermedades cardiovasculares entre otras, la disminución de la visión, el aumento de caídas, accidentes, el grado de afectación psicológica, los efectos secundarios del tratamiento y el impacto económico hace que compartan este tipo de características en común y aún más cuando coexisten entre ellas¹⁴.

Es importante realizar un diagnóstico más temprano para disminuir la severidad del glaucoma, por esta razón, a lo largo de los años cada vez más han surgido nuevas herramientas en tecnología diagnóstica orientadas en detectar cambios más precoces de daño glaucomatoso con el propósito de ayudar al clínico a brindar un diagnóstico y seguimiento más oportunos.

¹⁰ RUEDA, Juan Carlos; et al. Valores de paquimetría en personas sanas y con glaucoma en una población colombiana Med Unab. 2007, vol .10, nro.2, p.81-86.

¹¹ Guía latinoamericana de glaucoma de ángulo abierto para el médico oftalmólogo general [en Línea]. Pantego Texas,2019-. [Fecha de consulta: 19 enero 2021]. Disponible en: <https://pao.org/wp-content/uploads/2016/05/Guia-Glaucoma-2019-final-para-www.pdf>

¹² PASCOLINI, Donatella and MARIOTTI, Silvio Paolo; Global estimates of visual impairment: 2010. Br J Ophthalmol. 2012, vol.96, nro.5, p.614-8.

¹³ BOURNE, Rupert; et al; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Number of people blind or visually impaired by glaucoma worldwide and in world regions 1990 - 2010: a meta-analysis. PLoS One. 2016, vol.11, nro.10, p.1-16.

¹⁴ Ibid.; p. 9.

Una tecnología que ha aparecido recientemente y se ha venido desarrollando ha sido la angiografía por tomografía de disco óptico la cual permite medir el flujo sanguíneo del disco óptico sin necesidad de utilizar un medio de contraste invasivo, fue Incorporada por Yia et al en el 2012 basándose en el principio de angiografía llamado SSADA (splits-spectrum amplitude-decorrelation angiography, por sus siglas en inglés), un sistema de algoritmo para calcular la amplitud de reflectancia de los tejidos proporcionando imágenes en 3D que permite de esta manera observar el flujo de los eritrocitos en los diferentes plexos de la retina y el nervio óptico, observándose una menor densidad vascular en personas con glaucoma al ser comparadas con personas sanas^{15 16 17}.

A partir de estos hallazgos se han desarrollado varios tipos de tomógrafos con nuevos algoritmos para medir la densidad vascular del nervio óptico, así mismo se han realizado varios estudios a nivel mundial sobre esta tecnología, sin embargo, no son muchos los que presentan estudios de validez y confiabilidad diagnóstica¹⁸.

Se realizó una revisión de la literatura en diferentes bases de datos (Scopus, Medline, web of science, google Scholar) acerca de esta tecnología, en Colombia y solo se encontró un estudio observacional retrospectivo para determinar las diferencias en la densidad vascular de las áreas macular, discal y peripapilar (alrededor del nervio óptico) en glaucoma asimétrico, donde se consideró como grupo de estudio el peor ojo y como grupo control el mejor ojo de estas personas, los resultados obtenidos de este estudio que presentó Vallejo et al. indica una menor densidad vascular en los ojos estudiados a

¹⁵ JIA, Yali; et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Biomedical optics express*. 2012, vol.20, nro.4, p. 4710–4725.

¹⁶ JIA, Yali; et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014, vol. 121, p.1–22.

¹⁷ GAO, Simon S., et al. Optimization of the split-spectrum amplitude- decorrelation angiography algorithm on a spectral optical coherence tomography system. *Optics letters*. 2015, vol. 40, nro. 10. pp. 2305-2308.

¹⁸ BEKKERS, Amerens. Microvascular damage assessed by Optical coherence tomography angiography for glaucoma diagnosis: a systematic review of the most discriminative regions. *Acta Ophthalmologica*. 2020; p.1-22.

medida que aumenta la gravedad del glaucoma¹⁹. Actualmente, en Colombia, no existe ningún tipo de estudio que evalúe la validez y la reproducibilidad de esta prueba diagnóstica.

¹⁹ VALLEJO, Erika; et al. Evaluation of Vascular Changes by Optical Coherence Tomography Angiography in Patients with Asymmetric Glaucoma. J Ophthalmol 2019, vol.4, nro.2, p.4-10.

2. JUSTIFICACIÓN

El glaucoma es una de las principales causas de pérdida irreversible de la visión en todo el mundo, como puede ser asintomático hasta una etapa relativamente tardía, el diagnóstico se retrasa con frecuencia²⁰, esta es la razón por la cual cada vez más surgen nuevas tecnologías para detectar cambios estructurales más tempranos, la más reciente es la angiotomografía de disco óptico que desde el 2014 ha venido mejorando sus algoritmos para calcular el porcentaje de densidad vascular en los diferentes plexos vasculares del nervio óptico (superficial, capilar peripapilar radial y coroideo).

Existen pocos estudios que evalúan la validez, acuerdo y reproducibilidad de esta prueba comparado con otros estudios de medición de densidad vascular.

Venugopal et al encontraron un coeficiente de variación intravisita en un rango de valores de 2,5% a 6,6% en las medidas de densidad global y sectorial en ojos con glaucoma, y concluyeron que la severidad del glaucoma puede tener un efecto en la reproducibilidad de la medida de densidad vascular inter e intratoma²¹.

La importancia para la realización de este estudio es que aún no existe un protocolo específico donde se estandaricen las medidas de densidad y puntos de corte de este instrumento que podría ser considerado como una herramienta útil en el diagnóstico temprano de glaucoma, además Colombia hasta el momento no cuenta con estudios de validación del protocolo de densidad vascular y los datos de referencia son tomados a partir de otras poblaciones con variantes sociodemográficas diferentes que pueden inferir al realizar el reporte del resultado.

²⁰ WEINREB, Robert; AUNG, Tin; and MEDEIROS, Felipe A. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. JAMA. 2014; vol. 311, nro.18, p.1901-1911.

²¹ VENUGOPAL, Jayasree; 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. British Journal of Ophthalmology. 2018. vol. 103, nro. 7, p. 1-6.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la validez y confiabilidad del protocolo Angio Disc medido con el tomógrafo Avanti (Optovue Inc.) para la medición de la densidad vascular en personas mayores de 18 con y sin diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto atendidas en la Fundación Oftalmológica de Santander?

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la validez y confiabilidad del protocolo Angio Disc medido con tomógrafo Avanti (Optovue inc.) para la medición de la densidad vascular en personas mayores de 18 años atendidas en la Fundación Oftalmológica de Santander.

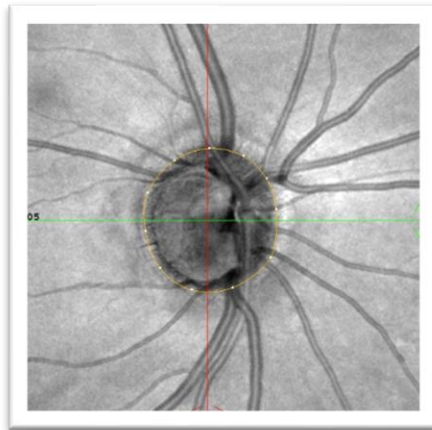
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer la validez de criterio del protocolo de densidad vascular vs. el diagnóstico gold standard.
2. Determinar la reproducibilidad prueba-reprueba de la densidad vascular con la angiografía por tomografía de disco óptico medida con el protocolo del tomógrafo AngioVue (Optovue Inc.).
3. Comparar los valores segmentarios de la capa de fibras nerviosas de la tomografía del nervio óptico con los hallazgos sectoriales del protocolo de la angiografía por tomografía de disco óptico.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

Figura 1. Disco óptico Glaucomatoso



Fuente: Imagen tomada del equipo Angiovue Optovue Inc. Fremont; Foscá.

Es una neuropatía óptica bilateral asimétrica generalmente asintomática que conlleva a la ceguera si no es tratada a tiempo, y es caracterizada por una pérdida progresiva en los axones de las células ganglionares de la retina, aunque la presión intraocular es el principal factor de riesgo, la alteración del flujo sanguíneo ocular juega un rol muy importante en su patogénesis.

El término primario hace referencia a que no se asocia con otras enfermedades sistémicas u oculares que aumenten la resistencia del drenaje del humor acuoso o que faciliten el cierre angular.

Se clasifica en ángulo abierto según la apertura del ángulo iridocorneal el cual es evaluado por una técnica llamada gonioscopia, que permite a través de un lente (goniolente) visualizar las estructuras del ángulo iridocorneal. La clasificación de Shaffer

es la más utilizada, esta valora el ángulo iridocorneal según el número de estructuras visibles para considerar el riesgo de cierre angular, de esta manera si 4 o 3 estructuras son visibles se considera abierto.

La etiología del glaucoma aún no está bien dilucidada, se han propuesto diversas teorías como la mecánica la cual sostiene que al presentarse una presión intraocular elevada se produce un abombamiento posterior de la lámina cribosa que ocasiona un daño en los axones cuando pasan al interior de la misma.

Otra teoría que ha sido considerada es la del factor isquémico y sugiere que la presión intraocular elevada compromete la perfusión de la cabeza del nervio óptico, causando daño isquémico, con la subsecuente activación de la muerte celular programada (apoptosis), también se ha hablado de que una perfusión reducida puede conducir al acúmulo de glutamato, causando toxicidad y muerte celular, también se está hablando de variantes genéticas que podrían estar relacionadas con el daño glaucomatoso, y una de las teorías más aceptadas es la teoría vascular en la cual la reducción del flujo sanguíneo ocular podría contribuir al desarrollo y progresión de esta patología^{22 23}.

El GPAA puede cursar con presión intraocular alta >21mmHG y con presión intraocular baja <21mmHg denominándose a este último glaucoma de tensión normal (GTN) como un subtipo del GPAA que podría estar más asociado a la teoría vascular observándose una reducción del flujo sanguíneo ocular.

5.1.1 Epidemiología. En el 2015 se estimó una prevalencia de GPAA en todo el mundo entre 35 y 58 millones de personas y se espera un aumento para el 2020 entre 53 y

²² FLAMMER, Josef; et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. Progress in Retinal and Eye Research. 2002, vol. 21, nro. 4, p. 359-393.

²³ LABRADA RODRÍGUEZ, Yunia. Algunas consideraciones sobre la fisiopatología del glaucoma. Revista Cubana Oftalmología. 2007, vol.20, nro.2, p.1-2.

65,5 millones de personas afectadas secundario a un envejecimiento global de la población²⁴.

Weinreb et al y Kapetanakis et al en 2016.resaltan que la prevalencia de GPAA también difiere según la etnia. Las personas de raza negra tienen más prevalencia de GPAA en edades de 60 años (5%) en relación con hispanos o latinos (2,7%), asiáticos (2%) y alrededor del 1,5% en personas de raza blanca.

Además, la prevalencia puede variar dentro de cada grupo étnico, dependiendo del país de nacimiento.

La prevalencia del GPAA está fuertemente correlacionada a medida que aumenta la edad, en hispanos o latinos (18%), personas de raza negra (15%), personas blancas (7%) y personas asiáticas (5%). Las personas de raza negra desarrollan GPAA antes que los individuos de otras etnias ^{25 26}.

Rueda et al. en 2007 encontraron una prevalencia de Glaucoma del 3,9% en Bucaramanga. La edad promedio de los participantes estudiados fue de 60 años y se observó un incremento de glaucoma del 8.5% en edades comprendidas entre 70 y 79 años²⁷.

El estudio de prevalencia de glaucoma más reciente en Colombia fue realizado por Rivera et al. publicado en abril de 2020 donde evaluaron a 2067 hipertensos y diabéticos mayores de 50 años encontrándose una prevalencia de GPAA 5,6% [95% CI: 4,6 – 6,6], La mayoría de los casos confirmados no habían sido diagnosticados

²⁴ KAPETANAKIS, Venediktos; et al. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and Meta-analysis. Br. J. Ophthalmol. 2016, vol. 100, p.86–93.

²⁵ Ibid.; p. 86.

²⁶ WEINREB, Robert; et al. Primary open-angle glaucoma. Nat Rev Dis Primers. 2016, vol.2, p.1-19. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.67>.

²⁷ RUEDA. Op.cit; p.82.

(77.5%). Para el cálculo del tamaño de muestra de este estudio utilizaron una prevalencia esperada de GPAA del 8 %, con nivel de intervalo de confianza del 95 % y una precisión del 2 %. ²⁸.

5.1.2 Factores de riesgo. Se han encontrado diversos factores de riesgo para el GPAA entre ellos la presión intraocular elevada que puede ocasionar daño en los axones de las células ganglionares. Los hombres tienen mayor riesgo de padecer glaucoma que las mujeres, esta asociación podría relacionarse al hecho de que los hombres tienen un riesgo más elevado de enfermedad cardiovascular. Así mismo se observó un mayor riesgo de GPAA en individuos en primer grado de consanguinidad con historia familiar de glaucoma, encontrándose una asociación más fuerte entre hermanos²⁹.

En relación con personas sin historia de glaucoma las personas de raza negra y los asiáticos son más susceptibles a enfermedades cardiometabólicas incluyendo diabetes y enfermedad cardiovascular; estas enfermedades están claramente asociadas con glaucoma. La hipertensión arterial así como la hipotensión también son factores de riesgo para GPAA, aunque su impacto aún no se ha comprendido completamente, se cree que una presión arterial baja ante una presión intraocular elevada puede reducir la presión perfusión en la cabeza del nervio óptico ocasionando un daño isquémico en las células ganglionares; en los casos de presión arterial crónicamente elevada además del aumento de la resistencia periférica y la alteración en los pequeños vasos estos factores también pueden reducir la presión perfusión³⁰. La miopía se ha asociado con glaucoma por el aumento de la longitud axial el ojo que ocasiona más susceptibilidad a

²⁸ RIVERA, Carlos Eduardo; et al. Prevalence of Primary Open Angle Glaucoma among Patients with Diagnosis of Systemic Hypertension and Diabetes Mellitus. *Ojoph.* 2020, vol.10, p-99-114.

²⁹ DOSHI, Vatsal; et al. Sociodemographic, Family History, and Lifestyle Risk Factors for Open-angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *The Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology.*2008, vol.115, nro.4, p.639-647.

³⁰ MEMARZADEH, Farnaz; et al. Blood Pressure, Perfusion Pressure, and Open-Angle Glaucoma: The Los Angeles Latino Eye Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2010, vol. 51, nro. 6, p.2872-2876.

los cambios de presión intraocular³¹. Estudios concluyeron que a medida que avanza la edad existe un aumento en el riesgo de desarrollar glaucoma, aunque depende de factores como la raza y etnia. Por ejemplo, una revisión sistemática encontró que la prevalencia de GPAA es más alta (12,2%) en personas de raza negra a partir de los 80 años, pero observaron que el aumento de riesgo para tener glaucoma por década de edad era mayor entre hispanos y menor entre asiáticos, aunque esto podría también atribuirse a factores genéticos^{32 33}.

Un grosor corneal central bajo considerado menor a 545 micras ha sido relacionado con un riesgo mayor de glaucoma³⁴.

5.2 DIAGNÓSTICO

Se tomarán los siguientes criterios de diagnóstico más recientes a través de la guía latinoamericana de glaucoma 2019 realizada por un conjunto de expertos en glaucoma a nivel mundial³⁵.

Elementos básicos en el diagnóstico del glaucoma:

Historia clínica. Antecedente familiar de glaucoma, antecedente de contusión ocular o patología asociada.

Agudeza visual. Se afecta en etapas avanzadas del glaucoma, pero ayuda en otro diagnóstico diferencial.

³¹ KUZIN, Aaron A. et al. The Ocular Biometry and Open Angle Glaucoma: The Los Angeles Latino Eye Study Group3. *Ophthalmology*. 2010, vol. 117, nro.9, p. 1713–1719.

³² DOSHI. *Op.cit*; p.644.

³³ VARMA. *Op.cit*; p.1446.

³⁴ American Academy of Ophthalmology. *Primary Open-Angle Glaucoma*. San Francisco. Elsevier Inc.2016. p.41-111. ISSN 0161-6420/16.

³⁵ GUÍA LATINOAMERICANA DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO. *Op.cit*; p.58.

Autorrefractometría. Evaluar miopía (factor riesgo GPAA) o hipermetropía (GPAC)

Biomicroscopía. Observar el estado del cristalino, profundidad de cámara anterior (periferia), signos de inflamación activa o pasada. Evaluar edema corneal (PIO alta aguda o crónica) u ojo rojo (alergia a drogas).

Evaluar pupila. Con el fin de detectar defecto pupilar asimétrico asociado a glaucoma mediante el reflejo de la luz.

Tonometría de Goldmann o Shiotz. Se utiliza para medir la PIO y evaluar el riesgo de glaucoma. El tonómetro de Goldman es considerado como el gold standard debido a su buena precisión diagnóstica y emplea la técnica de aplanación corneal en la medición de la PIO.

Gonioscopía de Goldmann o Zeiss/Posner. Técnica para examinar el ángulo iridocorneal a través de un lente especial que consta de 3 o 4 espejos.

En las estructuras angulares normales, se debe visualizar lo siguiente:

Línea de Schwalbe Es la estructura más anterior en la gonioscopía. Corresponde al septum escleral y es la terminación de la membrana de Descemet; se visualiza como una línea blanca translúcida, delgada; puede estar más a o menos pigmentada, según la patología.

Malla trabecular. Le sigue a la línea de Schwalbe, se visualiza como una línea grisácea o café, según el grado de pigmentación. Su parte inferior es más pigmentada.

Espolón escleral. Es la extensión de la esclera, donde se inserta el músculo ciliar longitudinal. Se visualiza blanco y opaco por debajo de la malla trabecular.

Banda del cuerpo ciliar. Es la parte del cuerpo ciliar que se visualiza en la cámara anterior. Se evidencia como una línea gris-café por debajo del espolón escleral. El grosor depende de la inserción del iris en el cuerpo ciliar.

La Clasificación de Shaffer describe el ángulo iridocorneal según el número de estructuras visibles para considerar el riesgo de cierre angular:

Grado 0: Ángulo cerrado. Ninguna estructura visible. Apertura angular 0°.

Grado 1: Cierre probable. Línea de Schwalbe visible. Apertura angular menor a 10°.

Grado 2: Cierre posible. Línea de Schwalbe y malla trabecular visibles. Apertura 10-20°.

Grado 3. Sin riesgo de cierre angular. Línea de Schwalbe, malla trabecular y espolón escleral visibles. Apertura angular de 20-35°.

Teniendo en cuenta lo anterior en glaucoma o sospecha de glaucoma se debe evaluar el grado de apertura del ángulo, el contacto del iris y de la red trabecular con indentación, la existencia de neovasos, pseudoexfoliación y sinequias anteriores.

- **Examen del disco.** Se realiza con un lente especial de 78 o 90 dioptrías; o también se puede utilizar con oftalmoscopio directo (instrumento utilizado para visualizar fondo del ojo a través de varios lentes y espejos).
 - Buscar excavación > 0.6; defectos focales de la capa de fibras nerviosas, y del anillo neuroretiniano, excavación vertical aumentada, asimetría copa/disco mayor a 2, escotadura, hemorragia discal, alteración de la regla ISNT, atrofia peripapilar.
 - Daño avanzado incluye excavación mayor a 0.7 y hemorragia de disco.

- **Campo visual.** La perimetría automatizada estándar (SAP) es un estudio para valorar el estado del campo visual el cual localiza y cuantifica la extensión del defecto, actualmente continúa siendo el «Gold standard» para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad³⁶. Una desventaja es la dificultad para detectar defectos tempranos leves y además, es un poco dispendioso para el paciente durante la realización del examen.

Según la guía latinoamericana de glaucoma primario de ángulo abierto realizada en 2019, existen criterios de mínima anormalidad previamente descritos por Anderson-Patella, diseñados para establecer el diagnóstico de glaucoma:

1. Tres puntos contiguos que no se encuentren en el borde del campo visual, con una $p < 5\%$ y al menos 1 de ellos con una $p < 1\%$ (localización arqueada).
2. Desviación del patrón $< 5\%$.
3. Prueba de hemicampo de glaucoma anormal.

La presencia de 2 de estos tres criterios da una sensibilidad de 95.3% para el diagnóstico de glaucoma³⁷.

- **Paquimetría:** Es un examen que permite medir el grosor corneal a través del contacto con una sonda en la superficie de la córnea, anteriormente hacia parte como complemento en el diagnóstico de Glaucoma, actualmente se utiliza como examen pronóstico teniendo en cuenta que corneas delgadas con valores por debajo a 545 micras se consideran factor de riesgo para Glaucoma debido a que podrían subestimar la PIO.
- **Fotografía del disco óptico:** Ha sido utilizada hace ya varias décadas para la valoración de las estructuras de la retina y el nervio óptico, incorpora una cámara

³⁶ BUDENZ, Donald L; et al. Sensitivity and specificity of the Swedish interactive threshold algorithm for glaucomatous visual field defects. *Ophthalmol.* June 2002, vol.109, nro.6, p.1052-8.

³⁷ GUIA LATINOAMERICANA DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO. Op.cit; p.55.

especializada de fondo de ojo. Una de las ventajas de esta técnica radica, en que las imágenes tienen mayor área de visualización a las observadas con oftalmoscopio portátil y pueden ser analizadas por el especialista independiente del tiempo, anteriormente era utilizada como diagnóstico, pero con el advenimiento de nuevas tecnologías actualmente se utiliza solo en el examen pronóstico³⁸.

5.2.1 Tomografía de Coherencia Óptica. La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de diagnóstico no invasiva, que permite estudios in vivo de las estructuras del nervio óptico, retina, coroides y segmento anterior del ojo. Actualmente se utiliza para valorar el daño estructural de la capa de fibras nerviosas y el complejo de células ganglionares en patologías como Glaucoma. La técnica es análoga al ultrasonido, excepto que utiliza luz en lugar de ondas sonoras, está basada en el principio de la Interferometría de baja coherencia que usa la reflexión de la luz infrarroja para obtener imágenes tomográficas de alta resolución (5 micras) y sus medidas se dan en escala micrométrica³⁹. Emite una longitud de onda a partir de 840nm, con un tiempo de adquisición de imagen de 3 segundos. La tomografía de coherencia óptica permite evaluar la capa de fibras nerviosas en sector peripapilar, a través de un anillo centrado en el disco óptico con diámetro de 3.4 mm.

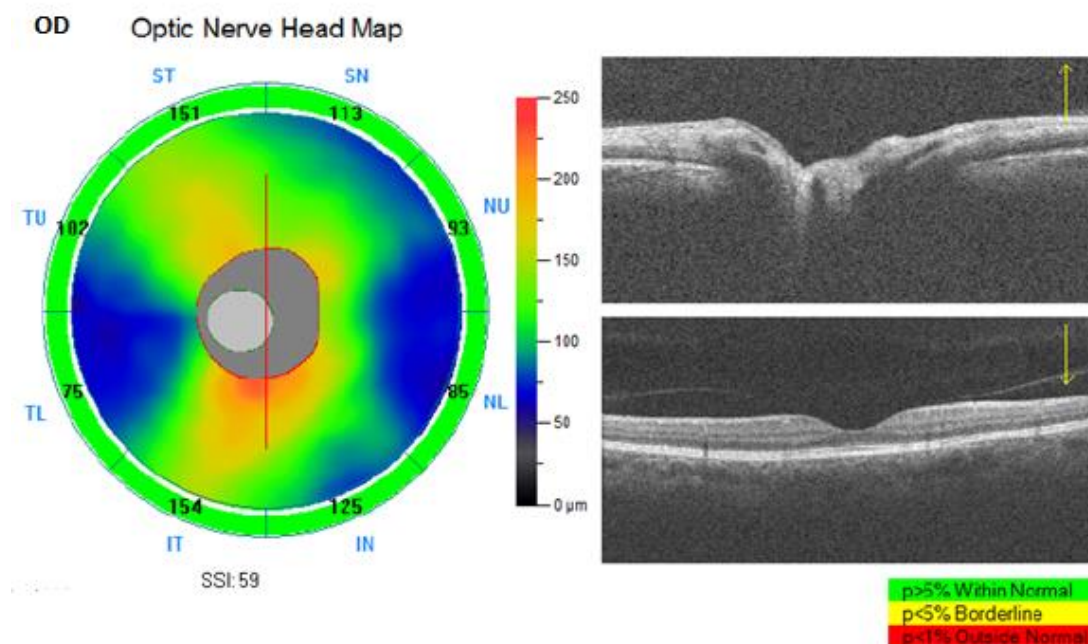
El protocolo de medición de la CFN es similar en los diferentes tipos de tomógrafos, algunos dividen la capa de fibras nerviosas en cuadrantes, sextantes o en sentido horario; en el caso del equipo Optovue se genera un mapa en micras dividido en 8 octantes inferotemporal (IT), superotemporal (ST), superonasal (SN), inferonasal (IN), nasal inferior (NL), nasal superior (NU), temporal inferior (TL), temporal superior (TU). (figura2), en cuanto a la base de datos normativa de este equipo, está disponible a

³⁸ ÖHNELL, Hanna María; HEIJL, Anders; ANDERSON, Harold and BENGTTSSON, Boel. Detection of glaucoma progression by perimetry and optic disc photography at different stages of the disease: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Acta Ophthalmol. Acta Ophthalmol. 2017, vol. 95, nro.3, p. 281–287.

³⁹ SHARMA, Pooja; et al. Diagnostic Tools for Glaucoma Detection and Management. Surv Ophthalmol. 2008, vol.53 nro. 1, p.1–24.

partir de 18 años de edad y el resultado del examen se puede clasificar como en límites normales, borderline, y fuera de límites normales⁴⁰.

Figura 2. Tomografía de capa de fibras nerviosas, mapa dividido en octantes.



Fuente: Imagen tomada del equipo Angiovue Optovue Inc. Fremont; Foscál.

5.3 ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

En una tecnología no invasiva con un software incorporado dentro del equipo que realiza la tomografía de coherencia óptica, el cual mide la microvasculatura de la retina, la cabeza del nervio óptico y alguna parte de la coriocapilar mediante la realización de varias exploraciones de OCT de la misma región, una vez adquiridas las imágenes, se producen un conjunto de angiogramas de las capas del disco (superficial, peripapilar

⁴⁰ RTVue XR OCT Avanti System. Manual de usuario Versión de software 2016.1.0.EE. UU. Optovue Inc, 2016. p.1-407. info@optovue.com

radial y coroideo), que mediante un software incorporado se obtiene la densidad vascular en diferentes regiones de disco: dentro del disco, sector peripapilar, e imagen completa que incluye los dos anteriores. Las partículas en movimiento, como los eritrocitos en los vasos sanguíneos, dan como resultado una alta variación de la señal de OCT entre exploraciones y esta variación en la señal de OCT se utiliza para identificar los vasos sanguíneos. 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.

Se han desarrollado varios algoritmos para interpretar la variación en las señales de OCT y delimitar los vasos sanguíneos, y estos se han incorporado en varios dispositivos de angiotomografía OCTA disponibles comercialmente. Entre ellos se encuentran:

La angiografía de decorrelación de amplitud de espectro dividido (SSADA)

Implementado en el software Angiovue del tomógrafo RTVue-XR Optovue Inc., Fremont, CA, de dominio espectral (SD-OCT). Esta técnica no invasiva se basa en la decorrelación de la amplitud de la señal de OCT reflejada por tejido no estático, esto permite cuantificar el flujo microvascular y evitar efectos secundarios que se pueden producir en la angiografía que utiliza medio de contraste⁴¹.

La angiografía de decorrelación de amplitud de espectro completo:

Hace parte del tomógrafo Spectralis OCT2; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania, este algoritmo utiliza la variación en todo el espectro de intensidad de la señal de OCT para identificar los vasos sanguíneos.

⁴¹ JIA 2014. Op.cit; p.8.

Análisis de la relación OCTA

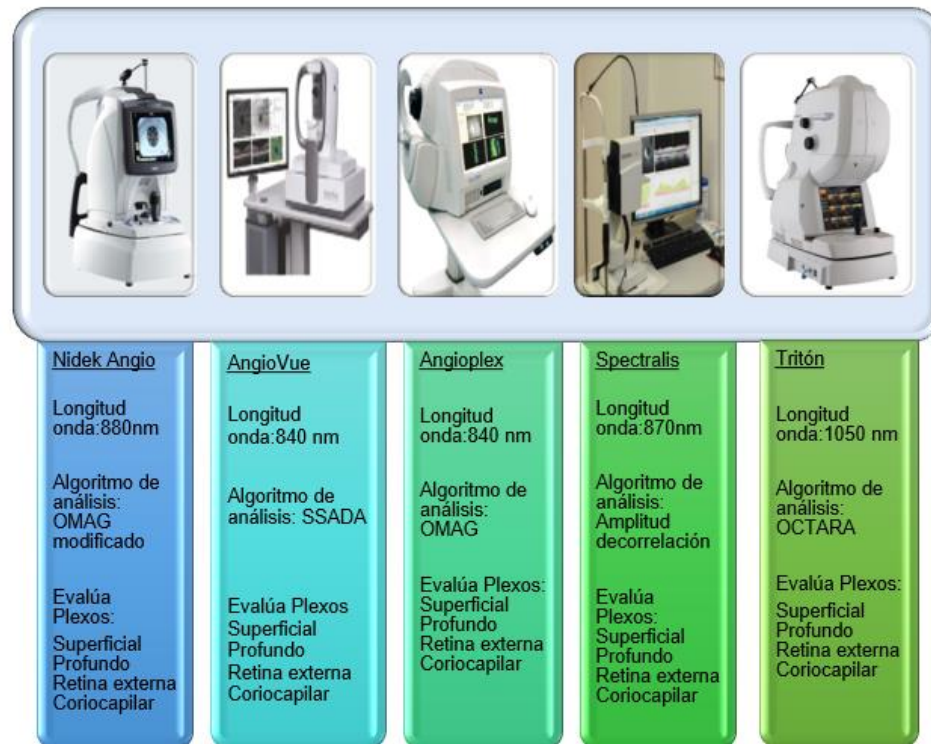
Este algoritmo se halla en el tomógrafo DRI OCT Tritón, Topcon, Japón y utiliza el espectro completo de la señal OCT para delinear los vasos sanguíneos, preservando así la resolución axial.

La microangiografía (OMAG) es otro algoritmo incorporado al equipo Angioplex, Cirrus de la casa comercial Carl Zeiss Meditec Inc. Dublín, el cual detecta el movimiento de los glóbulos rojos en escáneres B secuenciales de OCT realizados repetidamente en la misma localización y utiliza la variación en la intensidad, así como la diferencia de fase de las señales OCT para delinear los vasos.

Además de rastrear los vasos sanguíneos, la mayoría de estos algoritmos también están diseñados para reducir los artefactos de movimiento y el ruido de movimiento masivo pulsátil ⁴².

⁴² JIA 2012. Op.cit; p.4113.

Figura 3. Equipos de OCTA para la medición de la densidad vascular del nervio



Fuente: Adaptada de VALLEJO Erika et al. Evaluation of Vascular Changes by Optical Coherence Tomography Angiography in Patients with Asymmetric Glaucoma. J Ophthalmol 2019, vol.4, nro.2, pp.66.

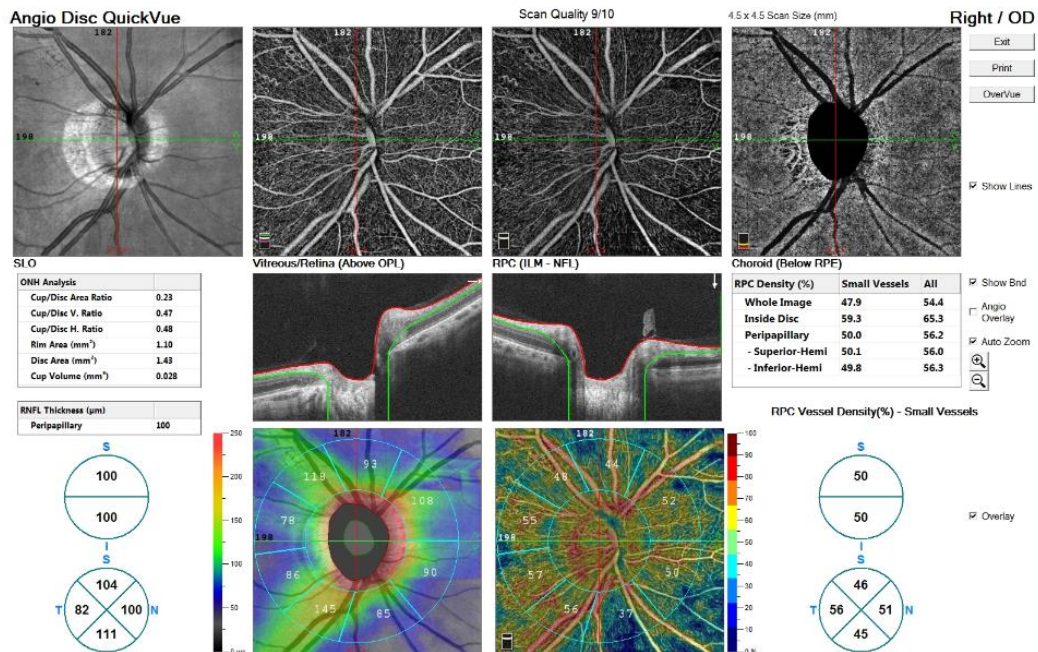
Ventajas de la OCT A:

- Técnica no invasiva que mide el flujo sanguíneo sin la necesidad de un medio de contraste.
- Visualización en gran detalle de los diferentes plexos del disco óptico desde el superficial hasta el plexo profundo.
- Valoración cuantitativa y cualitativa de la densidad vascular.
- Seguimiento de los cambios de densidad vascular en ojos sanos y glaucomatosos.

Desventajas

- Requiere de personal bien entrenado debido a que es un equipo operador dependiente.
- Algunas veces se necesita de una segmentación manual de las capas cuando existe un mal posicionamiento de la línea de contorno.
- Puede presentar artefactos de proyección hacia las capas profundas.
- En opacidad de medios como catarata o miodesopsias, así como en astigmatismos altos, puede existir subestimación o sobreestimación de los valores de densidad.
- El movimiento del paciente afecta significativamente la toma del examen.

Figura 4. Angiotomografía por tomografía de disco óptico con Angiovue Optovue Inc. Fremont. Foscil.



Fuente: Imagen tomada del equipo Angiovue Optovue Inc. Fremont; Foscil.

5.4 EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS DIAGNÓSTICAS

Las pruebas diagnósticas son una herramienta importante en la toma de decisiones y antes de realizar un diagnóstico, pronóstico y seguimiento con base en ellas debe existir una buena investigación epidemiológica que determine la capacidad discriminatoria de estas para medir el evento.

5.4.1 Fases y tipos de muestreo. En tecnologías diagnósticas existen unas fases y muestreos para llevar a cabo la investigación los cuales se mencionan a continuación:

Fase I: En esta fase se establecen los valores entre sanos y enfermos

En esta fase se establece el protocolo de la prueba y se evalúa la capacidad discriminatoria de la misma. Se establecen valores entre sanos y enfermos, se recomienda que la muestra en el grupo de sanos sea con diferentes grupos de edad, sexo, y etnias.

Útil el muestreo pseudoretrospectivo.

Fase II: Evaluación en sospechosos de diagnóstico

Se establece la validez de criterio por eso es la fase más importante en lo que a capacidad discriminatoria se refiere.

No aplica el muestreo pseudoretrospectivo porque la prueba será aplicada en pacientes sospechosos.

Útil el muestreo corte transversal, prospectivo y retrospectivo⁴³.

Fase III: Evaluación de su utilidad y vigilancia posmercado

Se evalúa la eficacia y el funcionamiento de la prueba como cuando se evalúa un ensayo clínico al aplicar las intervenciones, requiere de las 2 fases anteriores para ser ejecutada⁴⁴.

Tipos de muestreo

Existen tres tipos de muestreo⁴⁵ aplicables a la evaluación de pruebas diagnósticas.

Corte transversal o naturalístico

En el que a toda la muestra se le aplica la prueba y el diagnóstico al mismo tiempo, se destaca de los demás muestreos debido a que provee más información porque calcula todas las probabilidades de manera directa, una desventaja radica en que no siempre es factible realizarlo cuando el diagnóstico es invasivo y costoso, también resulta difícil en casos de baja prevalencia del diagnóstico;

Muestreo prospectivo

A toda la muestra se le realiza la prueba, y a una submuestra se le realiza el diagnóstico, es frecuente en investigaciones y las probabilidades no se calculan de manera directa como en el corte transversal, en este muestreo obtenemos el nivel o la

⁴³ OROZCO, Luis Carlos. Medición en Salud Diagnóstico y Evaluación de Resultados. Un manual crítico más allá de lo básico. Bucaramanga. División de publicaciones UIS; 2010.p 213.

⁴⁴ Ibid., p. 70.

⁴⁵ Ibid., p. 66.

prevalencia de la prueba positiva (Q), una desventaja es que a veces es analizado como un corte transversal sesgando de esta manera las probabilidades obtenidas.

Muestreo retrospectivo

A toda la muestra se le aplica el diagnóstico y a una submuestra la prueba, al igual que el prospectivo no se permite el cálculo de las probabilidades directamente, en este muestreo se obtiene la prevalencia del diagnóstico (P).

Muestreo Pseudoretrospectivo

También existe otro tipo de muestreo denominado pseudoretrospectivo que consiste en tomar a un grupo de personas con el diagnóstico positivo y a otro grupo aparentemente denominado control que pueden ser estudiantes de la facultad, o personas allegadas al estudio con riesgo muchas veces más bajo que el de los sospechosos del diagnóstico a los cuales jamás se les aplicaría la prueba a evaluar, por consiguiente, no produce estimaciones válidas (figura 5)^{46 47}.

⁴⁶ Ibid., p. 65

⁴⁷ OROZCO, Luis Carlos y CAMARGO LEMUS, Diana Marina. Evaluación de tecnologías diagnósticas y tipos de muestreos. Biomédica. 1997, vol17, nro.4, p.321-324.

Figura 5. Tipos de muestreo



Fuente: Adaptada del libro OROZCO, Luis Carlos. Medición en Salud Diagnóstico y Evaluación de Resultados. Un manual crítico más allá de lo básico. Bucaramanga. División de publicaciones UIS; 2010,pp 213.

5.4.2 Validez. Capacidad que tiene un instrumento para medir aquello para lo que fue diseñado.

5.4.2.1 Validación facial. Busca evaluar si cada uno de los ítems de un instrumento están bien diseñados en cuanto a su presentación y si son comprensibles por las personas que los van a contestar.

5.4.2.2 Validación de contenido. Determina si el grupo de ítems reúne todos los aspectos de la característica que se va a medir.

5.4.2.3 Validación de constructo. Cuando no existe una prueba de referencia o no existen escalas para evaluar la validez de la medición se debe desarrollar una teoría científica que posteriormente debe demostrar que relaciones teóricas son apropiadas.

5.4.2.4 Validación de criterio. Cuando los valores obtenidos por la prueba son comparados con un patrón de referencia o “Gold standard”

- Es concurrente: Si la validación con el patrón de referencia se realiza en un mismo momento.
- Validación predictiva: El resultado obtenido se lleva a cabo en el futuro⁴⁸.

Para conocer la calidad diagnóstica del test se utiliza:

- **Sensibilidad (S):** Es la probabilidad de tener un resultado positivo en la prueba dado que el paciente tiene un diagnóstico positivo.
- **Especificidad (E):** Es la probabilidad de tener un resultado negativo en la prueba dado que el paciente está sano.
- **Valor Predictivo positivo (VPP):** Proporción de sujetos que obtuvieron un con resultado positivo en la prueba y realmente tienen un diagnóstico positivo.
- **Valor Predictivo negativo (VPN):** Proporción de sujetos que obtuvieron un con resultado negativo en la prueba y realmente están libres del evento.

5.4.3 Confiabilidad. Se define como la ausencia de error aleatorio en un instrumento, se da cuando se aplica más de una vez el mismo instrumento de medición y la prueba

⁴⁸ Ibid., p. 323.

sigue clasificando a la persona sana como sana y enferma como enferma, se divide en tres conceptos que a veces tienden a confundirse y a medirse de manera diferente:

5.4.3.1 Acuerdo o concordancia. Evalúa la diferencia de los datos obtenidos a partir de dos mediciones. El procedimiento más usado es el límite de acuerdo de Bland y Altman que consiste en una representación gráfica de la diferencia de las mediciones (eje y) y el promedio (eje x) el cual se obtiene midiendo dos veces una misma variable.

5.4.3.2 Consistencia interna. Es el grado en que las preguntas de un cuestionario miden el mismo constructo.

5.4.3.3 Reproducibilidad. Indica la estabilidad de los resultados cuando se repite la medición en condiciones similares existen varios subtipos

- **Interobservador.** Determina la variabilidad de las mediciones del instrumento cuando los datos se han obtenido por dos o más observadores diferentes.
- **Intraobservador.** Determina la variabilidad de las mediciones del instrumento cuando los datos se han obtenido por el mismo observador en diferentes momentos del tiempo.
- **Entre métodos.** Cuando dos instrumentos miden el mismo evento y se desea observar que tanto se corresponden el uno con el otro.
- **Prueba –reprueba.** Se refiere a la aplicación repetida de un instrumento en una misma persona y se espera un resultado consistente ⁴⁹.

⁴⁹ OROZCO. Op.cit; p.78.

La evaluación de la reproducibilidad se realiza de acuerdo con la escala de medición de la variable:

- **Variable dicotómica:** la prueba ideal es la Kappa cohen (K).
- **Variable continua:** Se utiliza el Coeficiente de correlación intraclase (CCI), que es la proporción de variabilidad total debida a la variación entre los individuos, sus valores se encuentran entre 0 a 1.

5.4.4 Sesgos. Son errores sistemáticos que afectan la validez interna del estudio, y pueden sobre estimar o subestimar el valor real. Miettinen los clasifica en 3 grupos.

- **Sesgo de selección:** El error que se introduce cuando la población de estudio no representa a la población objetivo.
- **Sesgo de clasificación:** Se puede encontrar cuando existen errores en la medición y mala clasificación Puede ocurrir en la clasificación de evento o en variables estudiadas como posibles factores de riesgo.
- **La confusión:** Existe cuando una variable que mide el factor de riesgo está asociada con otra variable algunos autores lo consideran un sesgo⁵⁰, otros como posible sesgo porque este puede corregirse durante el diseño como en el análisis⁵¹.

⁵⁰ DELGADO-RODRÍGUEZ, Miguel y LLORCA, Javier. Journal Epidemiology Community Health 2004, vol. 58, p.635–641.

⁵¹ OROZCO. Op.cit; p.160.

6. ESTADO DEL ARTE

6.1 GOLD STANDARD EN GLAUCOMA

Actualmente para el diagnóstico y manejo del glaucoma se requiere estimar la parte funcional y estructural. El daño funcional en glaucoma se evalúa mediante la perimetría Blanco/Blanco Sita standard 24-2, el cual hasta el momento ha sido considerado como el gold standard^{52 53} .

Budenz et. al., encontraron al aplicar la estrategia Sita standard del campo visual una sensibilidad del 98 % y especificidad del 96% para detectar defectos glaucomatosos en general, por otra parte ,en defectos tempranos la sensibilidad bajo a un 92%,y aumento en un 100% para defectos moderados a severos⁵⁴ hallazgos similares fueron reportados por Sekhar et al. en un diseño de serie de casos observacionales los cuales reportaron una sensibilidad de 95,12%, y una reproducibilidad de 0,9517 medido con el CCI ,en el test de la desviación promedio de la estrategia sita estándar⁵⁵ .

Aunque el campo visual como ya se mencionó anteriormente ha sido considerado el patrón de oro, este tiene algunas limitaciones cuando se trata de detectar defectos tempranos en glaucoma, debido a que estos aparecen cuando ya se ha tenido una pérdida del 25 al 50 % en la capa de células ganglionares⁵⁶.

⁵² GUIA LATINOAMERICANA DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO. Op.cit; p.55.

⁵³ HEIJL, Anders; et al. A New SITA Perimetric Threshold Testing Algorithm: Construction and a Multicenter Clinical Study. American Journal of Ophthalmology February. 2019, vol.198, p.154-165.

⁵⁴ BUDENZ. Op. cit; p.1056.

⁵⁵ SEKHAR, Chandra; et al. Sensitivity of Swedish interactive threshold algorithm compared with standard full threshold algorithm in Humphrey visual field testing. Ophthalmology. 2000, vol. 107, nro.7, p.1303-1308.

⁵⁶ GUIA LATINOAMERICANA DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO. Op.cit; p.55.

Por lo anterior es importante evaluar el daño estructural mediante la observación clínica del nervio óptico, algunos estudios han reportado sensibilidad del 85% y 90% de especificidad⁵⁷. Sin embargo, como es una observación subjetiva puede llegar existir desacuerdo incluso entre observadores expertos en la observación de los primeros cambios de daño glaucomatoso⁵⁸ por consiguiente actualmente se ha incorporado la tomografía de capa de fibras nerviosas en el diagnóstico actual de glaucoma teniendo en cuenta que es una prueba objetiva con muy buena capacidad diagnóstica para predecir cuantitativamente el daño estructural, de esta manera al combinar estas técnicas de evaluación funcional y estructural se mejoraría la sensibilidad y especificidad⁵⁹.

Leung et al; en 2010 evaluaron mediante tomografía de CFN a 155 participantes (76 controles normales, 79 glaucoma) y encontraron valores de sensibilidad de 91,1%, especificidad 97,4% con curva operador receptor de 97,4%⁶⁰.

Así mismo Shin et al. en 2013 en un estudio prospectivo en pacientes con defectos localizados de CFN y controles normales encontraron en el mapa de espesor de capa de fibras nerviosas una sensibilidad 96,9%, especificidad 86,1% y AUC 0,915)⁶¹.

En una revisión sistemática realizada entre enero y febrero 2017 donde se incluyeron 150 estudios (16.104 ojos glaucomatosos y 11.543 ojos normales de control) con el

⁵⁷ QUIGLEY Harry, SCHWARTZ B. Open-angle glaucoma. In: Shingleton BJ, Berson FG, Cantor L, et al, ed. Basic and Clinical Science Course. Section 10. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 1994; p. 66-69

⁵⁸ JAMPEL, Henry. D; et al. Agreement among glaucoma specialists in assessing progressive disc changes from photographs in open-angle glaucoma patients. Am J. Ophthalmol. 2009, vol. 147, p.39-44

⁵⁹ VILELA DE SOUSA FRANCO, Cláudia Gomide; PEREIRA DE ÁVILA, Marcos; and MAGACHO, Leopoldo. Use of computerized campimetry and/or optical coherence tomography for glaucoma diagnosis by non-glaucoma specialists. Arq. Bras. Oftalmol. 2021, vol.84, nro.2, p.113-120

⁶⁰ LEUNG, Christopher Kai-shun; et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. Ophthalmology. 2010, vol.117, p.267-274

⁶¹ SHIN, Joong Won; et al. Diagnostic ability of retinal nerve fiber layer maps to detect localized retinal nerve fiber layer defects. Eye (Lond).2013, vol.27, nro.9, p.1022-31.

objetivo de evaluar la capacidad de la tomografía de CFN en el diagnóstico glaucoma, se encontraron valores de curva operador receptor de 90% (0,887-0,906)⁶².

Michelessi et al; incluyeron en sus resultados cuatro estudios entre 2015 y 2018 en su revisión sistemática realizada sobre OCT para el diagnóstico de glaucoma; de las cuales solo dos presentaban bajo riesgo de sesgo encontrando valores de sensibilidad de 0,69 (0,63 a 0,73) y 0,78 (0,74 a 0,83) y especificidad de 0,94 (0,93 a 0,95) y 0,93 (0,92 a 0,95)⁶³.

Finalmente, la tomografía de CFN facilita el diagnóstico en la evaluación cuantitativa del daño estructural de la capa de fibras nerviosas en pacientes con glaucoma antes de ser detectado en el campo visual, y actualmente se considera como una ayuda en el diagnóstico de glaucoma, es por esta razón que se ha incluido como parte del gold standard de este estudio.

6.2 VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DE LA ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DEL DISCO ÓPTICO EN PERSONAS SANAS Y CON DIAGNÓSTICO DE GLAUCOMA

La OCT A es una tecnología reciente que permite medir el porcentaje de la densidad vascular del nervio y retina sin necesidad de aplicar medio de contraste endovenoso. Aunque existen diferentes algoritmos de procesamiento imagenológico dependiendo el tipo de tomógrafo a utilizar, varios estudios han descrito una densidad vascular más

⁶² KANSAL, Vinay; et al. Optical coherence tomography for glaucoma diagnosis: An evidence based meta-analysis. PloS one.2018; vol.13, nro.1 e0190621, p.1-36. DOI: 10.1371/journal.pone.0190621.

⁶³ MICHELESSI, Manuel; et al. Accuracy of optical coherence tomography for diagnosing glaucoma: an overview of systematic reviews. British Journal of Ophthalmology. 2021, vol.105, p.490-495.

baja del nervio óptico y retina en ojos con glaucoma en comparación con ojos sanos^{64 65}
66 67 .

Jia et al; en 2014 compararon la perfusión del disco entre 24 personas normales y 11 con glaucoma, encontrándose una red vascular atenuada en este último. La repetibilidad dentro de la visita, la reproducibilidad entre visitas y la variabilidad de la población normal del índice de flujo del disco óptico fueron de 1,2%, 4,2% y 5,0% CV, respectivamente. El índice de flujo del disco se redujo en un 25% en el grupo de glaucoma ($p = 0,003$). La sensibilidad y la especificidad fueron del 100% utilizando un punto de corte optimizado⁶⁸.

Es importante señalar que en este estudio los grupos de glaucoma y control no estaban equitativamente distribuidos siendo menor en el grupo de glaucoma. El tamaño de muestra fue demasiado pequeño en relación a otros estudios, además hablaron de valores reproducibilidad y no utilizaron los coeficientes de correlación intraclase (CCI) para evaluarla. En otro estudio Venugopal et al. en 2018 evaluaron la reproducibilidad de la densidad vascular peripapilar en 30 ojos normales y 35 con glaucoma utilizando el coeficiente de correlación intraclase (CCI), en ojos normales se encontró CCI de 0,86 (0,77 a 0,92) y en ojos con glaucoma de CCI 0,93 (0,87- 0,96), al analizar por sectores la densidad peripapilar se encontró un valor más alto de reproducibilidad en sector inferotemporal en ojos con glaucoma a diferencia de los ojos sanos con un CCI de 0,96 (0,93-0,97) y 0,75 (0,59-0,85) respectivamente⁶⁹.

⁶⁴ AKIL, Handan; et al. Retinal vessel density from optical coherence tomography angiography to differentiate early glaucoma, pre-perimetric glaucoma and normal eyes. PLOS ONE. 2017, nro.12, p.1–12.

⁶⁵ PRADHAN, Zia S; et al. A Sectoral Analysis of Vessel Density Measurements in Perimetrically Intact Regions of Glaucomatous Eyes: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. Journal of Glaucoma. 2018, vol.27, p.525–531.

⁶⁶ RAO, Harsha; et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma. Journal de Glaucoma 2020; p-29:312–321.

⁶⁷ BEKKERS. Op. cit., p. 1.

⁶⁸ JIA Yali et al. Op. Cit; p.6.

⁶⁹ VENUGOPAL, Jayasree; et al. Repeatability of vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in normal and glaucoma eyes. British Journal of Ophthalmology. 2018. vol. 102, nro. 3, p. 352-357.

En un estudio observacional prospectivo de corte transversal realizado en ciento noventa y nueve ojos con glaucoma (28 ojos con alteración del nervio óptico y campo visual normal, denominado preperimétrico, 83 glaucoma temprano, 43 moderado y 45 glaucoma severo) y 74 ojos normales se encontró una disminución global de la densidad vascular del nervio óptico en ojos preperimétricos y glaucomatosos en relación a ojos sanos ($p < 0.001$); los parámetros vasculares mostraron una AUC de 0,70, con sensibilidad (69,2%) y especificidad (72,9%) a diferencia de los parámetros estructurales entre ojos glaucomatosos normales y preperimétricos⁷⁰.

Vale mencionar, que Liang et al. en 2014 habían reportado AUC de 0.89 y 0.94 para índice de flujo y densidad vascular entre ojos sanos (12) y glaucomatosos (12) respectivamente, con un tamaño de muestra pequeño⁷¹.

Chung et al; en 2017 evaluaron la capacidad discriminadora de los parámetros de la densidad vascular medidos por OCTA (software Angiovue) en 113 ojos sanos y 140 ojos con diferentes etapas del glaucoma comparándolos con exámenes de campo visual, tomografía del nervio óptico de capa de fibras nerviosas (CFN) y complejo de células ganglionares (CCG); La densidad media de los vasos para la detección de glaucoma mostró un AUC más alto en la imagen completa del disco 0,830 (0,768-0,892) y en sector peripapilar 0,807 (0,740-0,875) que en el nervio óptico 0,566 (0,468-0,664) y en el área parafoveal 0,651 (0,552-0,751); al comparar los parámetros de densidad peripapilar con el grosor de CFN circunpapilar se observó en este último una capacidad diagnóstica un poco mejor de 0.868 (0.819–0.918), es importante mencionar que en la etapa inicial de glaucoma la AUC de los parámetros de la densidad vascular mostraron valores clínicos limitados, imagen completa del disco 0,754 (0,693-0,840) y en sector

⁷⁰ KUMAR, Rajesh; et al. Discriminant Function of Optical Coherence Tomography Angiography to Determine Disease Severity in Glaucoma. *Ophthalmol Vis Sci.* 2016, vol. 57, nro.14, p.6079–6088.

⁷¹ LIU, Liang; et al. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2015, vol.133, nro.9. p. 1045–1052.

peripapilar 0,726 (0,643-0,798) que en el nervio óptico 0,554 (0,477-0,637) y en el área parafoveal 0,562 (0,485-0,637)⁷².

En un estudio observacional prospectivo realizado en 47 personas con Glaucoma y 36 personas sanas, se examinó un ojo de cada participante con software Angiovue, utilizando scan de 4.5 mm para valorar el área más baja de perfusión y la pérdida de perfusión focal peripapilar. Ellos desarrollaron un algoritmo de procesamiento de imágenes de OCTA para mapear y cuantificar estos defectos, observándose valores de curva operador receptor del 0,965, con sensibilidad del 93,7% y 95% especificidad, la reproducibilidad fue medida con el coeficiente de correlación intraclassa donde se obtuvieron valores de 0,977% para el área más baja de perfusión y 0,958 para el área de pérdida de perfusión focal peripapilar⁷³.

En una revisión sistemática publicada por Bekkers et al. 2020; al examinar y analizar la capacidad discriminadora de la densidad vascular en diferentes regiones de interés, como retina, disco óptico y en sector peripapilar (alrededor del disco óptico), teniendo en cuenta las capas de los plexos: capilar superficial, plexo profundo, coroideo ,y dividiendo en sectores las diferentes regiones según el mapa de Garway-Heath⁷⁴ (que evalúa estructura y función, entre personas sanas y con glaucoma),se encontraron valores en general más altos de la curva operador receptor (ROC) en la región peripapilar (0,80 ±0,09), con mejor discriminación de la curva ROC en los sectores inferior y superior del plexo capilar superficial en la región peripapilar (0,86 ± 0,03 y 0,87 ± 0,10, respectivamente)⁷⁵.

⁷² CHUNG, Jae Keun; et al. Glaucoma Diagnostic Ability of the Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density Parameters. *Curr Eye Res.* 2017, vol.42, nro.11, p.1458-1467.

⁷³ CHEN, Aiyin; et al. Measuring Glaucomatous Focal Perfusion Loss in the Peripapillary Retina using Optical Coherence Tomographic Angiography. *Ophthalmology.* November, 2019, vol, 127, no.4. p.484-491.

⁷⁴ GARWAY HEATH, David; et al. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology.* 2002, vol. 107, no.10, p.1809-15.

⁷⁵ BEKKERS. Op. cit., p. 9.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 DISEÑO

Estudio de evaluación de tecnologías diagnósticas.

7.2 FASE

Se evaluó la capacidad discriminatoria de la prueba del protocolo angio-disc del tomógrafo avanti (OPTOVUE INC.) y se estableció la validez de criterio al compararlo con el gold standard establecido (campo visual, tomografía de capa de fibras nerviosas y diagnóstico de Glaucomatólogo) lo anterior correspondería a la Fase II en un estudio de tecnologías diagnósticas.

7.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Personas mayores de 18 años con y sin diagnóstico de GPAA atendidos en la FOSCAL

7.4 MUESTREO

Los muestreos en estudios de pruebas diagnósticas hacen referencia al momento en que se aplica la prueba y el diagnóstico, no deben confundirse con el tipo de muestreo para el proceso o método de selección de las muestras en una población de estudio. Existen tres tipos de muestreo utilizados en este tipo de diseño en tecnologías diagnósticas el primero es conocido como corte transversal o naturalístico que consiste en aplicar a toda la muestra la prueba y el diagnóstico en un mismo momento,

estadísticamente el cálculo de las probabilidades se realiza directamente; una desventaja es que no siempre es posible ejecutar este muestreo teniendo en cuenta que puede llegar a ser costoso.

El segundo tipo de muestreo es el prospectivo en el que a toda la muestra se le aplica la prueba, y a una submuestra el diagnóstico, las probabilidades se calculan de manera indirecta a diferencia del corte transversal o naturalístico.

Finalmente, el tercer tipo de Muestreo es el retrospectivo el cual se implementó en este estudio, en este caso a toda la muestra se le aplicó el diagnóstico y a una submuestra aleatoria se le aplicó la prueba, al igual que el muestreo prospectivo el cálculo de las probabilidades se realizó de manera indirecta; Por lo anterior, personas mayores de 18 años con diagnóstico previo de GPAA que fueron atendidas en el departamento de glaucoma de la Foscal que ingresaron a control de Glaucoma se les invitó a participar al estudio y una vez firmaron el consentimiento informado (en donde se estipula que al aceptar también se tendrá acceso a la historia clínica y exámenes diagnósticos previos) se les aplicó la angiotomografía de disco óptico como prueba a evaluar. Igualmente, personas que ingresaron a la Foscal por control de otras patologías que no afectaban el nervio óptico que estaban en salas de espera se les invitó a participar en el estudio y una vez firmaron el consentimiento informado fueron considerados como grupo control y posteriormente se les aplicó la prueba.

7.4.1 Tipo de Muestreo. Se realizó un muestreo aleatorio simple.

7.4.2 Tamaño de la muestra. El cálculo de tamaño de muestra para validez de criterio y para reproducibilidad prueba re prueba fue calculado con el programa Stata versión 14.0.

7.4.2.1 Validez de criterio. Se realizaron 2 cálculos de tamaño de muestra con el programa Stata versión 14.0. El primero se calculó para sensibilidad y el segundo para especificidad.

El cálculo se hizo con un 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 0,08.⁷⁶

Requiriendo 229 participantes para el cálculo de tamaño de muestra de sensibilidad (figura 6) y 20 participantes para especificidad (figura 7).

Figura 6. Primer cálculo de tamaño de muestra para sensibilidad con el programa Stata versión 14.0

```
Estimated sample size needed for sensitivity, assuming the following:
```

```
Sensitivity: 0.95  
Prevalance: 0.08  
Width of confidence interval: 0.10  
Confidence level: 95.0 %
```

```
Estimated required sample size for sensitivity:
```

```
n = 229
```

⁷⁶ RUEDA. Op. cit., p. 82.

Figura 7. Segundo cálculo de tamaño de muestra para especificidad con el programa Stata versión 14.0

Estimated sample size needed for specificity, assuming the following:

Specificity: 0.95
Prevalance: 0.08
Width of confidence interval: 0.10
Confidence level: 95.0 %

Estimated required sample size for specificity:

n = 20

7.4.2.2 Reproducibilidad. El cálculo del tamaño de muestra para evaluar reproducibilidad prueba-reprueba se llevó a cabo a través del coeficiente de correlación intraclase (CCI). Se utilizó el programa estadístico Stata 14.0; para realizar este cálculo se usó el comando sampicc con CCI hipótesis nula 0,9517 reportado por Sekhar, et al.⁷⁷ y para hipótesis alterna CCI 0,93 reportado por Venugopal et al⁷⁸; con nivel de significancia del 5% y poder estadístico del 80%; teniendo en cuenta estos parámetros se requiere un tamaño de muestra de 171 participantes (figura 8).

⁷⁷ SEKHAR. Op. cit., p. 1305.

⁷⁸ VENUGOPAL. Op. cit., p. 353.

Figura 8. Cálculo de tamaño de muestra para reproducibilidad con programa Stata versión 14.0

```
. sampicc 0.93 0.9517 2 [, Alpha(.5) Power(.8) Sample(#) Width(#) CI ]
```

```
*****  
Sample Size Estimate for a Single ICC against a Null Value  
*****
```

Given:

```
Hypothesized Value (P1): 0.93  
Null Value (P0): 0.95  
Number of Replicates: 2  
Alpha level: 0.05  
Power: 0.80
```

```
*****
```

```
Estimated sample size is: 171
```

```
*****
```

Tamaño de muestra requerido para este estudio.

Teniendo en cuenta los cálculos anteriormente realizados se requirió para la validez de criterio un tamaño de muestra para sensibilidad de 229 participantes, especificidad 20 participantes y para reproducibilidad 171 participantes, es por esto, que el tamaño de muestra final para este estudio será 229 participantes donde se seleccionó un control para cada caso.

Se realizó una asignación de los sujetos aleatoriamente para seleccionar el ojo que se usó para el análisis. El grupo 1 corresponde al ojo derecho y grupo 2 al ojo izquierdo. A los pacientes se les asignó un número consecutivo hasta completar la muestra y este

número se verificará en la lista para la valoración de ojo seleccionado. Las listas se agregan a continuación (figura 9):

Figura 9. Asignación de sujetos aleatorios a la prueba con programa Epidat versión 4.2

Datos:

Tipo de grupos a crear:	Grupos equilibrados
Número de grupos:	2
Número total de sujetos:	190

Número de los sujetos seleccionados:

Grupo 1						
1	3	5	6	9	10	12
15	17	19	20	22	23	27
29	30	34	35	36	39	40
44	45	50	52	53	54	56
61	62	63	64	66	67	68
70	73	76	78	79	82	83
84	85	86	88	91	92	93
96	97	99	100	103	104	106
107	109	110	111	113	114	115
116	117	119	121	122	125	126
127	130	132	134	135	136	138
140	142	144	146	147	150	153
155	157	158	159	165	168	170
172	173	176	177	180	182	183
185	187	189				

Grupo 2						
2	4	7	8	11	13	14
16	18	21	24	25	26	28
31	32	33	37	38	41	42
43	46	47	48	49	51	55
57	58	59	60	65	69	71
72	74	75	77	80	81	87
89	90	94	95	98	101	102
105	108	112	118	120	123	124
128	129	131	133	137	139	141
143	145	148	149	151	152	154
156	160	161	162	163	164	166
167	169	171	174	175	178	179
181	184	186	188	190		

7.5 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD no corresponde a pág. De tabla contenido

7.5.1 Criterios de inclusión

- Personas con diagnóstico de GPAA que fueron atendidas en el departamento de glaucoma de FOSCAL y personas sin diagnóstico de GPAA que han acudido al servicio de Oftalmología general de FOSCAL.
- Agudeza visual corregida mejor o igual a 20/40.
- Astigmatismos menores a 2.00 dioptrías y Miopía hasta -500 dpt.
- Angulo abierto: III IV en cuatro cuadrantes según la clasificación de Shaffer.
- Índice de señal (SSI) tomógrafo avanti (Optovue inc.) ≥ 35
- Calidad de la imagen (SQ) tomógrafo avanti (Optovue inc.) > 6 .
- Campo visual de buena confiabilidad según criterios Anderson-Patella.

7.5.2 Criterios de exclusión.

- Medicamentos oculares o sistémicos de uso crónico que produzcan cambios en la presión intraocular o en ángulo.
- Cirugías de retina.
- Alteraciones maculares.
- Infecciones oculares que afecten polo posterior.
- Trauma ocular.
- Enfermedades neurológicas que afecten la toma del examen como Parkinson, Alzheimer, Nistagmo.
- Neuritis o Neuropatías ópticas anteriores no glaucomatosas.
- Tumores cerebrales que afecten la capa de fibras nerviosas.
- Marcada opacidad de medios.

7.6 VARIABLES

7.6.1 Sociodemográficas

- Edad
- Sexo
- Raza

7.6.2 Antecedentes clínicos

- Glaucoma
- Hipertensión Arterial
- Diabetes
- Migraña y Fenómenos vasoespásticos
- Tiroides
- Dislipidemias

7.6.3 Variables de Diagnóstico clínico

- Criterios según Glaucomatólogo como:
 - Presión Intraocular: Alta (>21 mmHg) o normal (≤ 21 mmHg).
 - Relación copa/disco vertical: Aumentada ($>0,6$).
 - Anillo neuroretiniano: Disminuido.
 - Gonioscopía: Ángulo abierto.
 - Tomografía de capa de fibras nerviosas: Fuera de límites normales
 - Campimetría alterada según criterios Anderson-Patella, diseñados para establecer el diagnóstico de glaucoma:
 1. Tres puntos contiguos que no se encuentren en el borde del campo visual, con una $p < 5\%$ y al menos 1 de ellos con una $p < 1\%$ (localización arqueada).

2. Desviación del patrón < 5%.
3. Prueba de hemicampo de glaucoma anormal.

7.6.4 variables relacionadas con el instrumento

- Densidad vascular del nervio óptico

7.7 PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS

7.7.1 Prueba piloto. Se realizó una prueba piloto con 20 personas con y sin diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto para evaluar la viabilidad del estudio, y considerar las facilidades de implementación.

7.7.2 Procedimiento. Este estudio para llevarse a cabo fue aprobado previamente por los comités de ética de la Fundación Oftalmológica de Santander y por el Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad industrial de Santander.

Se realizó primero una prueba piloto en 20 pacientes para observar la factibilidad de la prueba y posteriormente se aplicó el siguiente protocolo a los demás participantes del estudio.

Se evaluaron personas mayores de 18 años con y sin diagnóstico de GPAA atendidas en la de la Fundación oftalmológica de Santander que cumplieron con los criterios de elegibilidad, el primer grupo fue conformado por personas diagnosticadas con GPAA en el departamento de glaucoma de la Foscal las cuales eran invitadas a participar en el estudio cuando estaban siendo atendidas directamente en consulta de control de glaucoma, en ese momento se brindó el consentimiento informado (Anexo B) donde se incluyó la explicación de los protocolos a seguir y se estipuló el acceso a la historia clínica y exámenes previos, posteriormente a este grupo se les realizó la prueba

diagnóstica a evaluar. El segundo grupo incluyó personas sin diagnóstico de GPAA que habían acudido al servicio de oftalmología por otras patologías que no influían en el segmento posterior del ojo (conjuntivitis leves o defectos refractivos), este grupo fue reclutado en salas de espera donde se les invitó a participar y se les brindó el consentimiento informado con el permiso de acceder a la historia clínica y demás protocolos a seguir y posteriormente se le realizó la prueba. Para mantener el cegamiento del investigador principal una auxiliar de oftalmología fue la encargada del reclutamiento y recolección de datos de los participantes bajo supervisión del especialista en glaucoma (figura 10).

Los datos de historia clínica y exámenes complementarios del grupo de GPAA fueron transcritos en el formato de recolección (anexo C), y posteriormente se anexaron los datos de la prueba diagnóstica a ese mismo formato.

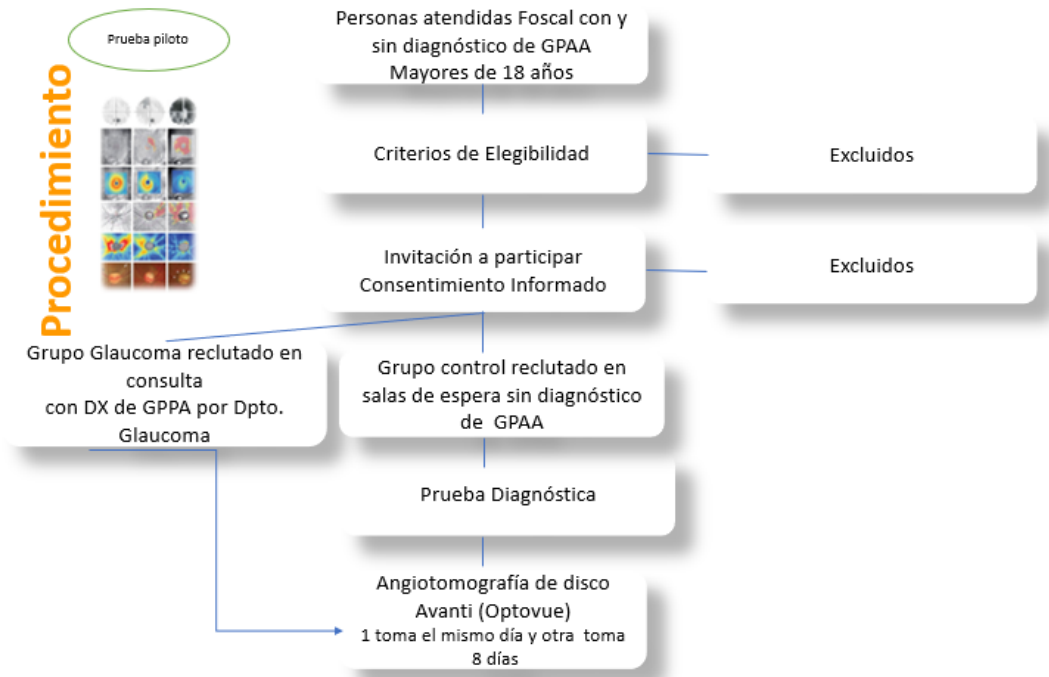
La prueba angiotomografía de disco óptico fue realizada por un profesional de Optometría con entrenamiento de más de 6 años, quien no tuvo conocimiento del diagnóstico del paciente para garantizar la independencia de las pruebas.

El equipo que se utilizó fue el tomógrafo RTVue-XR Avanti; (AngioVue, v2016.1.0. Optovue, Inc., Fremont, CA, USA) donde se realizó el protocolo de densidad vascular con scan 4.5X4.5.

Con previo consentimiento informado a la persona, se dilató la pupila con una gota de tropicamida 1% (Mydracyl Alcon) y se le indicó que su visión quedaría disminuida por 4 horas mientras duraba el efecto por lo tanto debería ir acompañado por un familiar, además se le aplicó una gota de anestésico local de proparacaína tópica 0.5gr para disminuir parpadeo durante la toma de los exámenes, este último generó en algunos participantes una ligera sensación de pesadez en sus párpados que les duró solo 10 min. A los 8 días se realizó nuevamente la prueba con los mismos protocolos e indicaciones para evaluar la reproducibilidad del protocolo de densidad vascular.

Después de tener todos los datos registrados en una base de datos de Excel, el evaluador escogió al azar 1 ojo de cada paciente para posteriormente hacer los análisis correspondientes.

Figura 10. Resumen del protocolo



7.8 ANÁLISIS

Análisis Univariado

Para el análisis univariado, se describieron las variables de la sección de características sociodemográficas, antecedentes clínicos, y diagnóstico de glaucoma; teniendo en cuenta la naturaleza de las variables, las variables categóricas fueron descritas en frecuencias absolutas y en porcentajes, para las variables continuas se realizó una evaluación inicial de su normalidad con la prueba de Shapiro -Wilk e histograma, las

variables que mostraron una distribución no normal se evaluaron con mediana y rangos intercuartílicos; y las que presentaron una distribución normal se les aplicó la media y desviación estándar.

Análisis Bivariado

Se realizó un análisis bivariado para evaluar la asociación espuria entre el diagnóstico GPAA y cada una de las variables anteriormente descritas. Las variables cualitativas se evaluaron mediante la prueba chi cuadrado o Fischer teniendo en cuenta los valores esperados según el caso, para variables cuantitativas con distribución normal se realizó la prueba paramétrica t de Student para muestras independientes y así mismo se tuvo en cuenta la igualdad de varianzas, en el caso de las variables cuantitativas con distribución no normal se utilizó la prueba no paramétrica de U de Mann Whitney. Se estableció una asociación estadísticamente significativa si la prueba realizada obtenía un valor p inferior al 0,05.

Análisis de pruebas diagnósticas

Confiabilidad

Para la confiabilidad se evaluó la reproducibilidad con método prueba re prueba o test-retest de la siguiente manera: se realizó una prueba el día uno y a los 8 días se repitió la prueba bajo las mismas condiciones, dilatación de pupila.

En variables continuas se usó el coeficiente de correlación intraclass CCI (2, k) teniendo en cuenta los parámetros mencionados por el Dr. Luis Carlos Orozco en su libro Medición en salud.

Se realizó un análisis para medir la correlación entre los valores segmentarios del OCT de CFN con los hallazgos sectoriales del grosor de CFN y porcentajes de densidad

vascular del protocolo angio disc utilizando la correlación de Spearman o Pearson según la distribución de los datos.

Análisis de validez de criterio

El concepto de Gold standard en Glaucoma aún no ha sido definido en su totalidad por la complejidad del diagnóstico, actualmente se ha considerado como Gold standard al campo visual, pero existen algunas discrepancias entre expertos anteriormente mencionadas, es por ello que para esta investigación se definió como Gold standard para el diagnóstico de GPAA la evaluación clínica del nervio óptico por especialista en glaucoma, el resultado del campo visual (Blanco/Blanco Sita standard 24-2), y la tomografía de capa de fibras nerviosas, dando como resultado un criterio final de diagnóstico por parte del especialista, el cual se comparó con la prueba angiografía por tomografía de coherencia óptica de disco óptico (modelo RTVue-XR Avanti, software Angiovue Optovue, versión 2017.1.0. Inc., Fremont, CA)⁷⁹.

La validez de criterio se midió a partir de la sensibilidad (S), especificidad (E), y se establecieron unos puntos de corte utilizando la curva operador receptor⁸⁰.

⁷⁹ OROZCO. Op. cit., p. 323.

⁸⁰ OROZCO. Op. cit., p. 123.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto de investigación “Evaluación de la validez y confiabilidad del protocolo Angio-Disc del tomógrafo Avanti (Optovue Inc.) para la medición de la densidad vascular en personas con y sin diagnóstico de Glaucoma Primario de ángulo abierto” estuvo basado en un diseño de tecnologías diagnósticas el cual se presentó al Comité de Ética en Investigación Científica de la UIS para su posterior evaluación.

Esta propuesta de investigación estuvo sujeta a normas éticas para proteger el respeto, la salud y los derechos individuales de todos los seres humanos de acuerdo con la declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea médica mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013, donde se llevaron a cabo los requisitos científicos y protocolos de investigación allí mencionados.

Haciendo referencia al ítem 24 se tomaron toda clase de precauciones para proteger la confidencialidad personal y se utilizaron códigos en las bases datos para respetar este propósito. Se le asignó un código consecutivo que no guardaba relación con el paciente. Si era requerido por algún motivo contactar al participante, la investigadora principal era la única persona que tendría acceso a la información.

De acuerdo con los ítems 25 y 26 esta investigación tenía un consentimiento informado (Anexo B), que invitaba a la participación de personas en plena capacidad de aceptar voluntariamente el ingreso al estudio o de retirarse en cualquier momento sin ningún tipo de coerción. De igual manera se informó a cada uno de los participantes sobre los resultados generales de la investigación.

Este estudio estuvo en concordancia con los principios éticos y orientaciones para la protección de sujetos humanos descritos en el informe Belmont U.S.A abril 18 de 1979

y estaba regido bajo los 4 aspectos de la Bioética: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia para garantizar la calidad de atención a las personas participantes del estudio.

1. Respeto a las personas: este principio incorpora dos convicciones.

a. Autonomía: en esta investigación los participantes eran tratados como agentes autónomos, con capacidad de decidir voluntariamente, sin ninguna obligatoriedad o coacción.

b. Protección: los participantes cuya autonomía esta disminuida por diferentes circunstancias tenían derecho a ser protegidos y estaban acompañados de un representante legal que decida su ingreso o salida del estudio.

Por consiguiente, para concretar este principio se realizó el documento de consentimiento informado el cual contenía toda la información que la persona necesita para aceptar voluntariamente su ingreso.

2. Beneficencia: como obligación ética se obtuvieron los máximos beneficios posibles para los participantes de este estudio, reduciendo al mínimo la posibilidad de riesgo. En este estudio los participantes recibieron el examen de angiotomografía de disco óptico de manera gratuita y de esta manera lo anexaron en su historia clínica para presentarlo en el próximo control, además le brindaron la oportunidad a otras personas para que en un futuro puedan beneficiarse del conocimiento obtenido de esta investigación en la evaluación de nuevos protocolos de diagnóstico para la detección temprana de glaucoma.

3. No maleficencia: es considerado como el principio de más categoría moral desde la época hipocrática “lo primero es no hacer daño” un compromiso que se llevara a cabo en esta investigación. En este estudio el medicamento utilizado para dilatar la pupila no

causó daño al ojo como el caso de presentarse un cierre angular teniendo en cuenta que solo se evaluaron a personas con ángulos abiertos otro aspecto a mencionar hace referencia al tomógrafo el cual es seguro al realizar la toma de la angiotomografía de disco óptico porque no emite ningún tipo de radiación.

4. Justicia: las personas que voluntariamente aceptaban el ingreso a esta investigación tuvieron los mismos beneficios y fueron tratados con igualdad; por consiguiente, se les realizó a todos los participantes con y sin glaucoma el examen de angiotomografía de disco óptico equitativamente para el proceso de validación de la medición de la densidad vascular, por lo cual no se vulneró el principio de justicia.

De acuerdo con la resolución 008430 de octubre 4 de 1993 bajo los criterios del título II de la investigación en seres humanos, capítulo 1 de los aspectos éticos artículo 11b del Ministerio de salud de Colombia, este estudio se clasifica dentro de la investigación con riesgo mínimo, porque es un estudio de tecnología diagnóstica que utiliza el registro de datos a través de procedimientos comunes no invasivos como el examen de angiotomografía del nervio óptico que no emite ningún tipo de radiación. Las gotas que se utilizaron para dilatar pupila (tropicamida 1%) no representaron riesgo de cierre angular debido a que en este estudio solo se estudiaron pacientes con ángulos abiertos. Algunos participantes tuvieron efectos leves como ardor durante la instilación de la gota además se les indico tener que la visión les quedaba disminuída en un promedio de 4 horas.

9. TRATAMIENTO DE DATOS PERSONALES

El manejo de protección de datos estuvo bajo los lineamientos de la resolución de Rectoría de la Universidad Industrial de Santander Número: 1277 de agosto 22 del 2013, de igual forma, se garantizó el tratamiento y protección de datos personales y la confidencialidad de la información a través de lo reglamentado en la ley estatutaria 1581 de 2012, decreto 1377 de 2013, y la ley 1266 de 2008 también conocida como ley de Habeas Data.

La información obtenida se anonimizará, y se guardará en el centro de investigaciones de la Foscal, por tiempo de 10 años.

10. RESULTADOS

Se evaluaron 400 ojos de 400 participantes atendidos en la Fundación oftalmológica de Santander entre enero de 2021 y noviembre de 2023 a quienes se les realizó una asignación aleatoria para la selección del ojo incluido en el análisis, si algún participante solo tenía un ojo único funcional se incluyó en el análisis solo si este cumplía con los criterios de inclusión.

10.1 DIAGNÓSTICO DE GPAA SEGÚN EL GOLD STANDARD

El Gold standard se definió para el diagnóstico de GPAA con alteración clínica del nervio óptico, campo visual alterado y oct de capa de fibras nerviosas disminuído según criterio de Glaucomatólogo.

De los 400 ojos de los 400 participantes 251 (62,75%) tenían diagnostico positivo para GPAA y 149 (37,25%) eran sanos.

10.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

10.2.1 Sexo. Se encontró una frecuencia mayor de mujeres 242 (60,50%) respecto a los hombres 158 (39,50%) en el grupo total y en el grupo control. La frecuencia de mujeres en el grupo control fue 100 (67,11 %), hombres 49 (32,89%).

En el grupo de GPAA la frecuencia de mujeres fue de 142 (56,57%) y en hombres fue de 109 (4,43 %) (ver tabla 1).

10.2.2 Raza. En el grupo total el 99,75% de los participantes eran de raza blanca.

El porcentaje de raza blanca en el grupo de GPAA fue de 99,6 % (ver tabla 1).

10.2.3 Edad. Los participantes en el grupo total presentaron un amplio rango de edades de 19 a 93 años con una mediana de 65 años y rango intercuartílico [51-75].

Dado que la edad no se distribuía normalmente se aplicó la prueba U de Mann-Whitney encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el grupo de GPAA (n=251) quien tuvo una mediana de 72 años con rango intercuartílico [64-78] comparado con el grupo de sanos (n=149) el cual presentó una mediana de 43 años con un rango intercuartílico [31-55] El valor de P asociado fue de 0.001 (ver tabla 1).

Teniendo en cuenta que estos hallazgos se relacionan con investigaciones previas realizadas por otros autores donde mencionan que a mayor edad aumenta el riesgo de Glaucoma, surge la necesidad de categorizar la edad con el fin de profundizar más en el análisis y comprender mejor si el GPAA es más frecuente en algún grupo etario específico. En consecuencia, los grupos etarios se dividieron en intervalos de 10 años y se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de GPAA en relación a la edad $p < 0,001$.

Tabla 1. Características sociodemográficas grupos control y GPAA

Características n (%)	Grupo total	Control	GPAA	P valor
Participantes	400	149 (37,25)	251 (62,75)	
Sexo				
Femenino	242 (60,5)	100 (67,11)	142 (56,57)	0,037*
Masculino	158 (39,50)	49 (32,89)	109 (43,43)	
Raza				
Negra	1 (0,25)	0	1 (0,40)	0,627**
Blanca	399 (99,75)	149 (100)	250 (99,60)	
Edad‡	65 [51-75]	43 [31-55]	72 [64-78]	<0,001†

GPAA indica Glaucoma Primario de Ángulo Abierto.

*Valor P de χ^2

**Valor P prueba exacta de Fisher

† Valor P de U de Mann-Whitney comparando grupos control y GPAA con edad.

‡Mediana y [Rango intercuartílico]

Tabla 2. Relación de los grupos de GPAA y control entre grupos etarios

Edad	Control n (%)	GPAA n(%)	Grupo total n(%)	Valor P*
19-29 años	28(18,79)	1(0,40)	29(7,25)	<0,001
30-39 años	31(20,81)	1(0,40)	32(8)	<0,001
40-49 años	29(19,46)	5(1,99)	34(8,5)	<0,001
50-59 años	35(23,49)	28(11,16)	63(15,75)	<0,001
60-69 años	14(9,4)	65(25,9)	79(19,75)	<0,001
70-79 años	11(7,38)	103(41,04)	114(28,5)	<0,001
80+ años	1(0,67)	48(19,12)	49(12,25)	<0,001

GPAA: Glaucoma Primario de Ángulo Abierto.

* Valor P de χ^2 comparando grupos control y GPAA con Edad.

A medida que aumenta la edad se aprecia un aumento en el porcentaje de personas con GPAA en comparación al grupo control, siendo más evidente en el grupo de 70 a 79 años (ver tabla 2).

10.3 ANTECEDENTES PERSONALES

10.3.1 Antecedentes familiares de Glaucoma. En los dos grupos 50 participantes (12,5%) tenían antecedentes familiares de GPAA y de ellos 49 (19,52%) se encontraban en el grupo de GPAA mientras que solo 1 participante (0,6%) se encontraba en el grupo de sanos (ver tabla 3).

10.3.2 Antecedentes de enfermedades de Tiroides. Se encontró en ambos grupos antecedentes de hipotiroidismo en un 10,7%, encontrándose una distribución desigual entre los dos grupos siendo significativamente mayor en el grupo de GPAA con un 16,73% mientras que en grupo de sanos solo de un 0,67% (ver tabla 3).

10.3.3 Antecedentes de Dislipidemias. Solo el 7% de todos los participantes tienen antecedentes de dislipidemia observándose una diferencia mayor en el grupo de GPAA con un 10,36% en relación al grupo control el cual presentó solo un 1,34% (ver tabla 3).

10.3.4 Antecedentes de Migraña y fenómenos vasoespásticos. En ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de antecedentes de Migraña (ver tabla 3).

10.3.5 Antecedentes de Diabetes. En el grupo total de participantes el 10% tienen antecedentes de diabetes. Desglosando por grupos, solo el 2,01% de los individuos en el grupo control tienen diabetes a diferencia del grupo de GPAA con un 14,74% de los pacientes (ver tabla 3).

10.3.6 Antecedentes de Hipertensión Arterial. Se observa una mayor proporción de Hipertensión arterial en el grupo de GPAA con un 45,82% comparado con el grupo control 1,34% siendo esta diferencia estadísticamente significativa (ver tabla 3).

10.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

10.4.1 Agudeza Visual. Se categorizó la agudeza visual en 3 grupos encontrándose en el grupo que incluyó a todos los participantes una agudeza visual corregida de 20/20 (72%), en el grupo de GPAA la agudeza visual se encontró en un 56% en el rango de 20/20 y un 39,44% en el rango de 20/25 a 20/40 dioptrías a diferencia del grupo de sanos donde la agudeza visual de 20/20 se encontró en un 98,66% de los participantes (ver tabla 4).

10.4.2 Miopía y otros defectos refractivos. En el grupo total el astigmatismo Miópico se encontró en un 32,83% y el astigmatismo mixto en un 27,82% la miopía solo se encontró en un 10,78%.

En el grupo de GPAA se observó un mayor porcentaje de astigmatismo mixto en un 37,6% y miópico en un 37,2% en cuanto a la miopía el porcentaje solo fue del 7,60% e hipermetropía del 14,8%. El grupo control presentó un 21,48% de ojos emétopes mayor en comparación con el grupo de GPAA (2,80%), y se observó un 25,50% de astigmatismo miópico y de hipermetropía, la miopía fue un 16,11% mayor en relación con el grupo de GPAA (ver tabla 5).

Tabla 3. Antecedentes personales y características clínicas en los grupos de GPAA y control

Variables n (%)	Grupo total	Control	GPAA	P valor*
Antc. Familiares de GPAA	50 (12,50 %)	1 (0,67%)	49 (19,52%)	<0,001**
Antc. Hipotiroidismo	43 (10,75 %)	1 (0,67%)	42 (16,73 %)	<0,001*
Antc. Dislipidemia	28 (7%)	2 (1,34%)	26 (10,36%)	<0,001*
Antc. Hipertensión Arterial	117 (29,25%)	2 (1,34%)	115 (45,82%)	<0,001**
Antc. Diabetes	40 (10,00 %)	3 (2,01%)	37 (14,74%)	<0,001*
Antc. Migraña	3 (0,75%)	1 (0,67%)	2 (0,80%)	0,688**
Miopía	43 (10,78%)	24 (16,11%)	19 (76,0%)	<0,001*
Excavación vertical ‡	0.6 [0,3 -0,77]	0.3 [0,2-0,4]	0.7 [0,6 -0,8]	<0,001†
Anillo disminuído	246 (61,50%)	0	246 (98,01%)	<0,001*
Campo visual disminuído	251 (62,75%)	0	251 (100%)	<0,001*
PIO (mmHg) ‡	16 [13 -18]	18 [15 -18]	15 [12 -18]	<0,001†

GPAA indica Glaucoma Primario de Ángulo Abierto.

Antc.: Antecedente personal.

PIO: Presión Intraocular.

* Valor P de χ^2

**Valor P con prueba exacta de Fisher

† Valor P de U de Mann Whitney

‡ Mediana y [Rango intercuartílico].

Tabla 4. Características de la Agudeza visual en grupos control y GPAA

Rangos de AVCC	Grupo total n (%)	Control n (%)	GPAA n (%)	P valor*
20/20 dpt.	288 (72,00%)	147 (98,66%)	141 (56,18%)	<0,001
20/25 a 20/40 dpt.	100 (25,00%)	1 (0,67%)	99 (39,44%)	<0,001
>20/40 dpt.	12 (3,0%)	1 (0,67%)	11 (4,38%)	<0,001

AVCC: Agudeza visual con corrección.

Dpt: Dioptrías.

*Valor P con prueba exacta de Fisher

Tabla 5. Defectos refractivos en los grupos control y GPAA

Defectos refractivos (Dpt)	Grupo total n (%)	Control n (%)	GPAA n (%)	P valor*
Emétrope	39 (9,77%)	32(21,48%)	7 (2,80%)	<0,001
Astig. Miópico	131 (32,83%)	38 (25,50%)	93 (37,20%)	<0,001
Miopía	43 (10,78%)	24 (16,11%)	19 (7,60%)	<0,001
Astig. Mixto	111 (27,82%)	17 (11,41%)	94 (37,60%)	<0,001
Hipermetropía	75 (18,80%)	38 (25,50%)	37 (14,80%)	<0,001

Dpt: Dioptrías.

*Valor P con χ^2

10.4.3 Evaluación del nervio óptico

10.4.3.1 Anillo neuroretiniano. Un aspecto clave al evaluar el estado del nervio óptico es conocer el estado del anillo neuroretiniano el cual se encuentra disminuído en la mayoría de los pacientes con GPAA. En este estudio se encontró que el 98% del grupo de GPAA presentaba disminución del anillo neuroretiniano destacando una diferencia significativa frente a los participantes sanos (ver tabla 3).

10.4.3.2 Excavación. Las excavaciones para ambos grupos fueron evaluadas en sentido vertical encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de GPAA y control, en el grupo de GPAA como era de esperarse las excavaciones tuvieron una mediana de 0,7 con un rango intercuartílico de 0,6 a 0,8 mientras que la mediana en el grupo control fue de 0,3 con rango intercuartílico de 0,2 a 0,4 (ver tabla 3).

10.4.3.3 Presión Intraocular. La presión intraocular elevada es un factor de riesgo importante para el diagnóstico de glaucoma sin embargo en este estudio se observó que los participantes sanos tuvieron presiones intraoculares mayores con una mediana de 18mmHg comparado con el grupo de GPAA que tuvo una mediana 16mmHg atribuible al tratamiento de glaucoma en este último grupo (ver tabla 3).

10.4.4 Campo visual. El campo visual disminuído es un hallazgo característico en los pacientes con Glaucoma y aún sigue considerándose como el gold standard para

diagnóstico y seguimiento de esta patología en este estudio se evidenció de manera concluyente que el 100% de los participantes diagnosticados previamente con GPAA presentaban una disminución del campo visual en contraste con el grupo de sanos (ver tabla 3).

10.5 CARACTERÍSTICAS DE LA TOMOGRAFÍA DE CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS Y DEL COMPLEJO DE CÉLULAS GANGLIONARES EN LOS GRUPOS DE GPAA Y CONTROL

La tomografía de coherencia óptica de capa de fibras nerviosas (OCT CFN) y de células ganglionares (GCC) han demostrado ser una herramienta diagnóstica importante al evaluar los pacientes con GPAA y es por ello que se decidió incluirla como parte del gold standard para este estudio.

Los resultados reflejan para ambos grupos una muy buena confiabilidad del examen medida a través del índice de fuerza de la señal del scan (SSI) o señal a ruido la cual se había definido igual o superior a 35 como rango normal, teniendo en cuenta los valores establecidos por la base normativa de la tomografía (CFN SSI >28 GCC SSI >32) y según los puntos de corte del estudio de Zhang et al. (CFN SSI >37 y GCC SSI >44) por lo anterior se decide tomar un punto intermedio de SSI igual o superior de 35 para CFN y GCC.

Ambos grupos presentaron áreas de disco en límite de normalidad con mediana de 2,31 mm². en el grupo de GPAA y 2,1 mm² en los participantes sanos, la excavación vertical evaluada con OCT fue significativamente mayor en el grupo de GPAA con mediana de 0,81 y rango intercuartílico de 0,73 a 0,86 a diferencia del grupo control por consiguiente se observó disminución de anillo neuroretiniano solo en el grupo de GPAA de 0,8 mm². Al analizar los resultados de los valores de CFN global y segmentarios se observan diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de

GPAA encontrándose menor grosor de CFN en este grupo siendo más evidente en los octantes inferotemporal y superotemporal además, se encontró un mayor porcentaje de pérdida del volumen del tejido ganglionar en áreas focales de la retina (FLV) así como a lo largo de la retina (GLV) en el grupo de GPAA en contraste con el grupo control, donde estos valores se encontraban dentro de límites normales (ver tabla 6).

Vale la pena mencionar que los valores encontrados en este estudio en el grupo de sanos son muy similares a los de la base normativa del equipo Optovue (ver tablas 7 ,8 y 9).

Tabla 6. Parámetros de la tomografía de capa de fibras nerviosas, nervio óptico y complejo ganglionar en los grupos control y GPAA

Parámetros **	GPAA	Control	P valor**
SSICFN	54,14 (48,87-58,92)	63,74 (56,49 -70,17)	<0,001
Área de disco (mm ²)	2,31 (2,01-2,62)	2,1 (1,88-2,37)	<0,001
Área copa-disco -radio	0,66 (0,57-0,74)	0,32 (0,24-0,44)	<0,001
Excavación Horizontal	0,92 (0,82-0,95)	0,63 (0,53-0,78)	<0,001
Excavación Vertical	0,81 (0,73-0,86)	0,54 (0,44-0,63)	<0,001
Área del anillo (mm ²)	0,8 (0,61-1)	1,34 (1,2-1,58)	<0,001
Promedio global CFN (μm) *	78,93 ±11,27	100,99 ±8,21	<0,001‡
CFN Inferior temporal (μm) *	101,93 ± 23,50	139,39 ± 14,29	<0,001‡
CFN Superior Temporal (μm) *	106,6 ± 19,67	139,55 ± 14,82	<0,001
CFN Superior nasal (μm) *	84,96 ± 16,41	108,55 ±13,70	<0,001‡
CFN Inferior nasal (μm) *	85,94 ±17,81	115,16 ± 18,15	<0,001†
CFN Nasal Superior (μm)	65,97 (58,55-72,5)	82,53 (75,70-90,55)	<0,001
CFN Nasal inferior (μm) *	59,36 ± 10,27	72,42 ± 9,04	<0,001†
CFN Temporal inferior (μm) *	59,60 ±9,85	67,05 ± 8,31	<0,001‡
CFN Temporal Superior (μm) *	67,18 ±13,18	82,08 ±10,30	<0,001‡
GCC Inferior (μm)	84,57 (77,33-90,02)	96,2 (92,43-99,81)	<0,001
GCC Superior (μm)	82,68 (73,64-88,95)	96,5 (93,16-101,68)	<0,001
GCC FLV (%)	2,55 (0,80-6,02)	0,417 (0,16-0,92)	<0,001
GCC GLV (%)	12,40 (7,35-18,99)	1,54 (0,68-3,19)	<0,001

Los valores representan mediana y rango intercuartílico a menos que se indique lo contrario

CFN: Capa de fibras nerviosas

GCC: Complejo celular ganglionar.

SSI: Índice de fuerza de la señal del scan.

* Promedio y desviación estándar

**Valor P de U de Mann Whitney
 † Valor P con t-test para varianzas iguales
 ‡ Valor P con t-test para varianzas diferentes.

Tabla 7. Sujetos normales Distribución del espesor de la capa de fibra nerviosa retiniana.

ONH Scan - Grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas								
Parametro	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max	N (Sujetos)
Edad	49.9	15.6	18.9	37.1	50.8	61.1	83.9	366
SSI	55.3	9.8	31.6	48.2	54.7	62.3	80.3	366
discArea (mm ²)	2.117	0.368	1.330	1.850	2.065	2.328	3.580	366
Avg_RNFL (µm)	101.1	9.0	66.6	95.3	101.3	106.9	126.3	366
Sup_RNFL (µm)	103.3	10.2	65.5	97.0	103.6	110.1	144.8	366
Inf_RNFL (µm)	98.9	9.1	67.7	92.9	99.0	105.0	126.5	366
Tempo (µm)	75.3	9.2	44.4	70.2	74.8	81.1	109.6	366
Superior (µm)	123.8	14.1	73.4	113.2	125.2	132.7	171.3	366
Nasal (µm)	79.3	10.9	48.6	72.6	79.4	86.0	147.4	366
Inferior (µm)	126.1	13.2	85.0	117.7	124.9	135.5	165.2	366
TU (µm)	81.8	11.0	45.6	74.9	81.5	88.7	121.6	366
ST (µm)	135.0	15.9	62.4	124.9	135.9	146.3	176.8	366
SN (µm)	112.7	17.8	66.7	100.5	112.1	123.6	178.2	366
NU (µm)	83.8	13.1	47.0	75.5	83.2	91.3	172.2	366
NL (µm)	74.7	10.5	45.6	67.8	74.7	81.1	122.6	366
IN (µm)	114.2	17.4	68.1	102.7	114.4	125.5	167.9	366
IT (µm)	137.9	16.7	83.9	126.4	138.7	149.6	188.9	366
TL (µm)	68.9	9.2	43.3	63.6	68.4	73.9	107.0	366

DiscArea (mm²): Área de disco.
 TU (µm): CFN Temporal Superior.
 SN (µm): CFN Superior nasal.
 NL (µm): CFN Nasal inferior.
 IT (µm): CFN Inferior temporal.

Avg_RNFL: Promedio global CFN (µm).
 ST (µm): CFN Superior Temporal.
 NU (µm): CFN Nasal Superior.
 IN (µm): CFN Inferior nasal.
 TL (µm): CFN Temporal inferior.

Fuente: Datos obtenidos del manual de la base normativa del equipo Optovue en personas sanas.

Tabla 8. Valores del complejo de células ganglionares encontrados en personas sanas

GCC Scan - Complejo De Células Ganglionares								
Parametro	Media	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max	N (Sujetos)
Age	49.8	15.5	18.9	37.4	50.8	61.1	83.9	364
SSI	62.0	8.5	39.3	56.1	61.9	67.9	83.3	364
GCC_Average (µm)	98.8	7.2	78.3	93.9	98.7	103.2	119.6	364
GCC_Superior_Avg (µm)	98.2	7.3	80.6	93.5	97.8	102.4	122.9	364
GCC_Inferior_Avg (µm)	99.4	7.4	75.5	94.1	99.2	104.3	120.8	364
GCC_FLV (%)	0.546	0.693	0.000	0.081	0.324	0.730	4.356	364
GCC_GLV (%)	2.101	2.706	0.000	0.353	1.046	2.856	17.270	364

GCC Superior (µm): Complejo de células ganglionares en sector superior.

GCC Inferior (µm): Complejo de células ganglionares en sector inferior.

GCC FLV (%): Volumen de pérdida focal -

GCC GLV (%): Volumen de pérdida global en todo el mapa del complejo ganglionar.

Fuente: Datos obtenidos del manual de la base normativa del equipo Optovue para valores de tomografía del complejo de células ganglionares en personas sanas.

Tabla 9. Comparación entre los valores de tomografía de CFN segmentarios del grupo de sanos vs los valores de la base normativa el equipo Optovue.

CFN (µm)	Grupo control	Valor P	Base normativa
Edad*	43 [31-55]	<0,001 **	49,9 ±15,6
TU (Temporal Superior)	82,08 ±10,30	<0,001 ‡	81,8 ±11,0
ST (Superior Temporal)	139,55 ± 14,82	<0,001	135 ± 15,9
SN (Superior nasal)	108,55 ±13,70	<0,001 ‡	112,7 ±17,6
NU (Nasal Superior) *	82,53 (75,70-90,55)	<0,001**	83,8 ± 13,1
NL (Nasal inferior)	72,42 ± 9,04	<0,001 †	74,7 ± 10,5
IN (Inferior nasal)	115,16 ± 18,15	<0,001 †	114,2 ± 17,4
IT (Inferior temporal)	139,39 ± 14,29	<0,001 ‡	137,9 ±16,7
TL (Temporal inferior)	67,05 ± 8,31	<0,001 ‡	68,9 ± 9,2
N=	149		366

CFN: Capa de fibras nerviosas

* Mediana y Rango intercuartílico

**Valor P de U de Mann Whitney

† Valor P con t-test para varianzas iguales

‡ Valor P con t-test para varianzas diferentes.

Los valores representan promedio y desviación estándar a menos que se indique lo contrario

Base normativa: Valores extraídos del manual del equipo, no presenta valores P.

10.6 CARACTERÍSTICAS DE LA ANGIOTOMOGRAFÍA DE DISCO ÓPTICO EN LOS GRUPOS DE GPAA Y CONTROL

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 con un intervalo de 8 días para evaluar reproducibilidad.

Con el protocolo de angiotomografía se analizó el porcentaje de densidad vascular en los pequeños vasos del plexo capilar peripapilar radial (RPC) en diferentes sectores del nervio óptico y también se evaluaron las medidas de grosor de CFN y parámetros del nervio óptico que vienen incluidos en este protocolo, a diferencia de la tomografía de capa de fibras nerviosas y complejo de células ganglionares la angio tomografía del nervio óptico no cuenta con base normativa.

Los sectores del nervio óptico que se evaluaron para medir el porcentaje de densidad vascular fueron las siguientes:

Whole Image-Capillary_RPC: Corresponde a la imagen completa del porcentaje de densidad vascular en todo el nervio óptico incluyendo región peripapilar y dentro del disco.

Inside Disc-Capillary_RPC: Evalúa el porcentaje de densidad vascular solo dentro del disco óptico, está comprendida por un círculo de 2mm de diámetro centrado en el disco.

Peripapillary Capillary_RPC: Mide el porcentaje global de densidad vascular en toda la región peripapilar, está definida por dos anillos de 2mm y 4mm centrados en el disco.

La región Peripapilar para medir la densidad vascular en sectores más específicos divide el nervio óptico en 8 octantes según el mapa de Garway-Heath: Nasal Superior,

nasal Inferior, inferior Nasal, inferior temporal, temporal inferior, temporal superior, supero temporal y superior nasal.

Hemi-Capillary Superior_RPC: Mide el porcentaje de densidad vascular peripapilar solamente a nivel del hemicampo capilar superior.

Hemi-Capillary Inferior_RPC: Mide el porcentaje de densidad vascular peripapilar solamente a nivel del hemicampo capilar inferior.

La confiabilidad del scan medida a través del índice de fuerza de la señal (SSI) fue muy buena para ambos grupos.

Los resultados muestran diferencias entre los valores del porcentaje de densidad vascular en el grupo de sanos vs el grupo de GPAA encontrándose en este último porcentaje menores de densidad vascular expresados en medianas y rangos intercuartílicos o promedios y desviación estándar según el tipo de distribución (ver tabla 10).

Los parámetros de área de disco en ambos grupos se encontraron similares, mientras que la excavación vertical fue significativamente mayor en el grupo de GPAA (0.7) en el grupo control fue de (0.39). El área del anillo fue menor en el grupo de GPAA.

Se observaron valores menores en el grosor de la CFN global y segmentaria en el grupo de GPAA con diferencias marcadas en los octantes inferotemporal, superior temporal, inferonasal, superior nasal y nasal superior en relación al grupo de sanos (ver tabla 11).

Tabla 10. Parámetros de Densidad vascular en los grupos control y GPAA.

% Densidad vascular RPC	Control	GPAA	P valor*
--------------------------------	----------------	-------------	-----------------

SSI	65,82 (59,59-73,85)	57,24 (50,89-63,61)	<0,001
Whole Image-Capillary_RPC	50,69 (49,1-52,04)	42,71 (39,16-45,74)	<0,001
Inside Disc-Capillary_RPC **	48,15± 5,41	45,27± 6,71	<0,001 †
Peripapillary Capillary_RPC	53,49 (51,65-55,3)	44,73 (40,82 -48,75)	<0,001
Hemi-Capillary Superior_RPC	53,81 (51,85-55,78)	45,74 (41,04-49,72)	<0,001
Hemi-Capillary Inferior_RPC	53,08 (51,39-54,9)	44,51 (40,26-48,07)	<0,001
Nasal Superior_RPC	51,31 (48,29-53)	41,56 (35,63-46,19)	<0,001
Nasal Inferior_RPC	47,91 (45,1-50,78)	40,09 (34,12-44,83)	<0,001
Inferior Nasal_RPC	53,11 (50,19-55,23)	41,77 (36-47,79)	<0,001
Inferior temporal_RPC	59,95 (57,17-62,9)	51,02 (40,56-56,28)	<0,001
Temporal Inferior_RPC	53,14 (50,58-55,84)	47,63 (43,66-52,06)	<0,001
Temporal Superior_RPC	57,3 (55,49-59,49)	52,42 (48-55,97)	<0,001
Supero Temporal_RPC	56,73 (54,5-59,83)	49,21 (41,21-54,32)	<0,001
Superior Nasal_RPC	51,74 (48,96-53,72)	42,7 (35,86-47,51)	<0,001

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.

* Valor P de U de Mann Whitney comparando grupos Control y GPAA.

** Promedio y desviación estándar.

† Valor P con t-test para varianzas diferentes.

Tabla 11. Características del protocolo Angio disc en la medición del grosor de CFN (micras) y parámetros del disco en los grupos GPAA y control.

Parámetros	GPAA	Control	P valor
SSI	65,82 (59,59-73,85)	57,24 (50,89-63,61)	<0,001
Área de disco (mm²)	2,097 (1,82-2,47)	1,99 (1,78-2,35)	<0,001**
Área copa-disco -radio	0,43 (0,30-0,51)	0,13 (0,05-0,23)	<0,001**
Excavación Horizontal	0,59 (0,49-0,68)	0,33 (0,21-0,45)	<0,001**
Excavación Vertical	0,71 (0,60-0,78)	0,39 (0,24-0,50)	<0,001**
Área del anillo (mm²)	1,18 (1,02-1,48-1)	1,68 (1,47-1,91)	<0,001**
Superior Temporal (µm) *	95,11 ± 27,34	136,90 ± 20,59	<0,001 ‡
Temporal Superior (µm) *	65,47 ± 13,98	76,10 ± 9,58	<0,001 ‡
Nasal inferior (µm) *	65,39 ± 14,26	86,32 ± 14,45	<0,001 †
Inferior nasal (µm)	93,2 (75,82-114,67)	144,34 (128,55-159,13)	<0,001 **
Inferior temporal (µm) *	98,85 ± 32,12	150,68 ± 18,54	<0,001 ‡
Temporal inferior (µm)	59,54 (52,61-68,43)	68,25 (62,07-75,65)	<0,001**
Nasal Superior (µm)	78,82 ± 16,99	107,43 ± 15,56	<0,001 ‡
Supero nasal (µm)	96,06 ± 24,44	133,60 ± 19,59	<0,001 ‡

Valores de Mediana con Rango Intercuartílico (RIC).

CFN: Promedio de capa de fibras nerviosas

SSI: Índice de fuerza de la señal del scan.
* Promedio y desviación estándar
**Valor P de U de Mann Whitney
† Valor P con t-test para varianzas iguales
‡ Valor P con t-test para varianzas diferentes.

10.7 VALIDEZ DIAGNÓSTICA DEL PROTOCOLO ANGIODISC PARA LA MEDICIÓN DE LA DENSIDAD VASCULAR EN LOS GRUPOS DE GPAA Y CONTROL

Se evaluó la capacidad diagnóstica de cada uno de los parámetros del porcentaje de densidad vascular del protocolo de angiografía por tomografía del disco óptico o también llamado protocolo angiodisc entre personas con GPAA y personas sanas para ello se utilizaron las áreas bajo la curva ROC junto con los puntos de corte y los valores de sensibilidad y especificidad respectivos (ver tabla 12)

10.7.1 Área bajo la curva ROC. La mayoría de los valores de las Áreas bajo la curva ROC (AUC) mostraron tener muy buena capacidad diagnóstica destacándose unas más que otras teniendo en cuenta que los porcentajes de densidad vascular en los parámetros Whole Image-Capillary_RPC, Peripapillary Capillary_RPC, Hemi Capillary SuperiorRPC y Hemi Capillary InferiorRPC obtuvieron valores de 0,90 a 0,94 en contraste con el parámetro Inside Disc-Capillary_RPC que mostró una capacidad diagnóstica limitada (0,63) (ver figuras 11-12) (ver tablas 12-13).

Figura 11. Gráfica de las áreas bajo la curva ROC incluyendo todos los parámetros de porcentaje de densidad vascular densidad

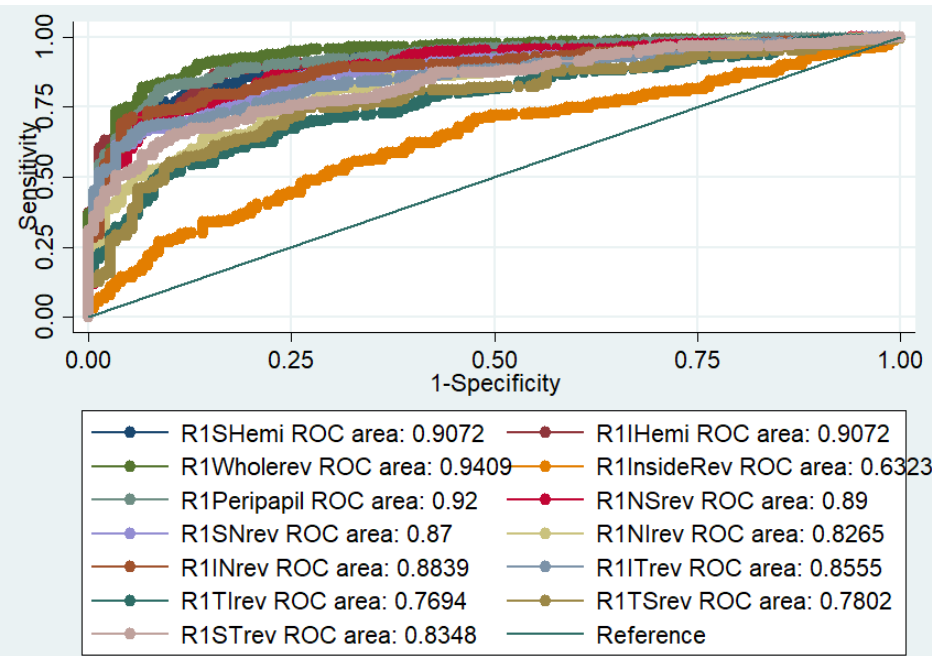


Tabla 12. Capacidad diagnóstica de los parámetros densidad vascular del protocolo Angio-Disc en los grupos GPAA y control.

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

Clasificado (%): Indica el porcentaje de observaciones clasificadas correctamente en función del punto de corte.

*Valor P de χ^2

**Intervalo de confianza al 95%

LR: Likelihood ratio o razón de verosimilitud.

Hemi: Hemicampo

10.7.2 Puntos de corte. Los puntos de corte para cada parámetro presentan variaciones situándose dentro de un espectro de valores que oscilan desde $\geq 45,78$ hasta $\geq 57,45$ similares a los reportados en otras investigaciones clínicas previas, Los valores de sensibilidad en los parámetros segmentarios se encontraron desde 70,92% hasta 91,24% y especificidad desde 52,35% hasta 84,56%. Los valores que obtuvieron mejores sensibilidades y especificidades fueron: Whole Image-Capillary_RPC con S (91,24%) y E (84,56%), Peripapillary Capillary_RPC S (85,26%) y E (84,56%), Hemi Capillary SuperiorRPC S (85,66%) y E (81,21%), y Hemi Capillary InferiorRPC S (86,45%) y E (84,56%). A diferencia de lo anterior el parámetro que presentó menor sensibilidad y especificidad fue el Inside Disc-Capillary_RPC que mostró S (70,92%) y E (52,35%), otros parámetros, aunque tuvieron buenas sensibilidades sus especificidades fueron muy bajas son Temporal Inferior_RPC S (75,70%) y E (60,40%) y Temporal Superior_RPC S (80,88 %) y E (60,40%). En cuanto a razones de verosimilitud positiva los valores más altos se observaron en: Whole Image-Capillary, Peripapillary Capillary, Hemi Capillary Superior e Inferior, lo que indica que es muy probable que un resultado positivo de la prueba ocurra en pacientes con GPAA comparado con el grupo control, por otra parte esos mismos sectores obtuvieron valores de LR- <0.1 lo que indica que es poco probable tener un resultado negativo de la prueba en personas con GPAA en comparación con el grupo de sanos (ver figuras 11-12) (ver tablas 12-13).

Figura 12. Gráfica de las áreas bajo la curva ROC más óptimas del porcentaje de densidad vascular

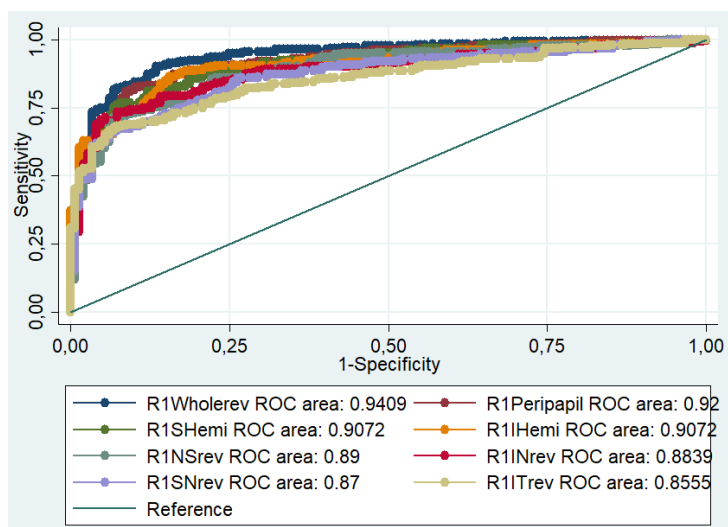


Tabla 13. Áreas bajo la curva ROC más óptimas en parámetros densidad vascular.

% Densidad vascular _RPC	Obs	Área ROC	Std. Err.	[Interval Conf.]95%	Punto de corte	Valor P*
Whole Image-Capillary	400	0,9409	0,0117	[0,91-0,96]	>= 48,22	<0,001
Peripapillary Capillary	400	0,9200	0,0135	[0,89-0,94]	>= 50,34	<0,001
Hemi-Capillary Superior	400	0,9072	0,0148	[0,87-0,93]	>= 51,32	<0,001
Hemi-Capillary Inferior	400	0,9072	0,0148	[0,87-0,93]	>= 50,02	<0,001
Nasal Superior	400	0,8900	0,0164	[0,85-0,92]	>= 47,17	<0,001
Inferior Nasal	400	0,8839	0,0167	[0,85-0,91]	>= 49,21	<0,001
Superior Nasal	400	0,8700	0,0176	[0,83-0,90]	>= 48,95	<0,001
Inferior temporal	400	0,8555	0,0183	[0,81-0,89]	>= 57,45	<0,001

Std. Err: Error Estándar.

RPC: Plexo capilar peripapilar radial.

*Valor P χ^2

10.8 REPRODUCIBILIDAD PRUEBA-REPRUEBA DE LA DENSIDAD VASCULAR A TRAVÉS DE LA ANGIOTOMOGRAFÍA DE DISCO ÓPTICO EN LOS GRUPOS DE GPAA Y CONTROL

La reproducibilidad en este estudio se llevó a cabo mediante el uso del Coeficiente de Correlación Intraclase (2, k) utilizado para evaluar la reproducibilidad prueba -reprueba o test-retest con intervalo de confianza de 95% encontrándose una excelente reproducibilidad en todos los parámetros de porcentaje de densidad vascular en ambos grupos (ver tabla 14).

Tabla 14. Reproducibilidad test-retest en los parámetros de densidad vascular del protocolo Angio-Disc en los grupos GPAA y control.

% Densidad vascular _RPC	CCI (2, k)	[Interval Conf.]*	valor P
Whole Image-Capillary_RPC	0,97	[0,96 - 0,97]	<0,017
Inside Disc-Capillary_RPC	0,93	[0,91 - 0,94]	<0,015
Peripapillary Capillary_RPC	0,97	[0,97 - 0,98]	<0,001
Hemi-Capillary Superior_RPC	0,97	[0,96 - 0,97]	<0,001
Hemi-Capillary Inferior_RPC	0,97	[0,97 - 0,98]	<0,019
Nasal Superior_RPC	0,97	[0,96 - 0,97]	<0,001
Nasal Inferior_RPC	0,96	[0,95 - 0,97]	0,032
Inferior Nasal_RPC	0,97	[0,96 - 0,97]	<0,001
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]	<0,010
Superior Nasal_RPC	0,97	[0,95 - 0,97]	<0,010

RPC: Plexo capilar peripapilar radial.

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

*Intervalo de confianza al 95%

**Los valores P no fueron reportados en la salida de stata.

10.9 COMPARACIÓN DE LOS VALORES SEGMENTARIOS DE LA OCT DE CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS CON LOS HALLAZGOS SECTORIALES DEL DEL PROTOCOLO DE LA ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA DE DISCO ÓPTICO.

Se realizó un análisis de correlación entre los valores segmentarios del OCT de CFN (micras) vs los hallazgos sectoriales de la CFN (micras) y del porcentaje de densidad vascular de la angiotomografía del nervio óptico. Teniendo en cuenta el tipo de distribución se utilizaron las correlaciones de Pearson y Spearman según el caso.

Ambos análisis mostraron tener correlaciones fuertes y positivas, aunque al comparar los valores sectoriales de la capa de fibras nerviosas entre la tomografía y la angiotomografía (ver Tabla 15) se observaron valores segmentarios ligeramente más altos en comparación con los porcentajes de densidad vascular (ver Tabla 16).

Tabla 15. Análisis de correlación entre valores segmentarios de CFN por OCT vs hallazgos sectoriales del grosor de CFN con protocolo Angio disco.

Parámetros CFN (μm)	Correlación entre OCT Vs CFN Angio Disco	Valor P**
Inferior temporal	0,95	<0,001
Superior Temporal	0,88	<0,001
Supero nasal	0,89	<0,001
Inferior nasal	0,94	<0,001
Nasal inferior	0,86	<0,001
Nasal Superior	0,86	<0,001*
Temporal Inferior	0,71	<0,001
Temporal Superior	0,80	<0,001*

CFN: Capa de fibras nerviosas.

OCT: Tomografía nervio óptico

*Correlación de Pearson

**Correlación Spearman

Tabla 16. Análisis de correlación entre valores segmentarios de CFN por OCT vs hallazgos sectoriales del % densidad vascular con protocolo Angio disco.

Parámetros	Correlación entre OCT CFN vs Angio Disco (%DV)	Valor P*
CFN Inferior temporal (μm) vs % DV Inferior temporal	0,73	<0,001
CFN Superior Temporal (μm) vs % DV Superior Temporal	0,71	<0,001
CFN Supero nasal (μm) vs % DV Supero nasal	0,71	<0,001
CFN Inferior nasal (μm) vs % DV Inferior nasal	0,76	<0,001
CFN Nasal inferior (μm) vs % DV Nasal inferior	0,71	<0,001
CFN Nasal Superior (μm) vs % DV Nasal Superior	0,71	0,001
CFN Temporal Inferior (μm) vs % DV Temporal Inferior	0,71	<0,001
CFN Temporal Superior (μm) vs % DV Temporal Superior	0,62	<0,001

CFN: Capa de fibras nerviosas

OCT: Tomografía nervio óptico

DV: Densidad vascular.

*Correlación Spearman

11. DISCUSIÓN

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 del nervio óptico una técnica que 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)

La angiografía por tomografía del nervio óptico no cuenta actualmente con una base normativa y es por esta razón que se decidió realizar esta investigación para establecer puntos de corte específicos para nuestra población y a su vez conocer la capacidad de diagnóstico de este protocolo.

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 personas sanas, además el protocolo angiodisc demostró tener una buena capacidad diagnóstica para diferenciar entre ojos con GPAA y sanos, así como una muy buena reproducibilidad prueba-reprueba para ambos grupos.

Adicionalmente se encontró una correlación positiva fuerte entre los valores segmentarios de CFN medidos por tomografía con los hallazgos sectoriales de la CFN y del porcentaje de densidad vascular medidos con el protocolo de la angiotomografía del nervio óptico.

Vale la pena mencionar que ambos grupos presentaron muy buena confiabilidad del examen denominada índice de fuerza de la señal del scan (SSI) o señal a ruido mucho mayor al que se había establecido en los criterios de inclusión (≥ 35) esto es importante teniendo en cuenta que varios estudios han informado que las densidades

de los vasos son más bajas en angiotomografías de disco con una señal más débil lo que podría ocasionar una subestimación de los resultados^{81 82 83 84}. Según Rao HL et al. es posible que el software no logre distinguir de manera eficiente entre las estructuras estáticas y los vasos sanguíneos cuando la intensidad de la señal es baja⁸⁵.

En el contexto de este estudio como se mencionó anteriormente los ojos en el grupo de GPAA evidenciaron tener porcentajes de densidad vascular menores en todos los sectores evaluados en relación al grupo de participantes sanos. Al comparar los resultados de este estudio con otros hallazgos previos se encontró que los sectores de densidad vascular que son más evaluados por tener valores más significativos fueron la imagen completa del disco y el sector peripapilar⁸⁶. En la imagen completa del disco en este estudio el porcentaje de densidad en el grupo de sanos tuvo una mediana y rango intercuartílico de 50,69 (49,1 - 52,04) y en el grupo de GPAA se observaron valores menores de 42,71 (39,16 - 45,74) estos resultados son muy similares a los presentados por Chen et al. donde el grupo de GPAA presentó un promedio y desviación estándar de $43,8 \pm 5,7$ y el control de $53,3 \pm 3,0$ 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 tuvieron valores más bajos en el grupo de GPAA de $34,67 \pm 8,92$, cabe señalar que la muestra en este estudio era pequeña en ambos grupos^{87 88 89}.

⁸¹ YU, Jeffrey et al. Signal strength reduction effects in OCT angiography. *Ophthalmol Retina*. 2019, vol.3, nro.10, p.835–842

⁸² PRADHAN Zia Sultan et al. The Importance of Signal Strength Index in Optical Coherence Tomography Angiography: A Study of Eyes with Pseudoexfoliation Syndrome. *Clin Ophthalmol*. 2022, vol.19, nro.16:3481-3489. p.3481-3489

⁸³ YOU, Sheng You, et al. Effect of algorithms and covariates in glaucoma diagnosis with optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. 2021, vol.106, nro.12. p.1703-1709

⁸⁴ ZHANG, Xinbo, et al. Effect of signal intensity on measurement of ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer scans in Fourier-domain optical coherence tomography. *Transl Vis Sci Technol*. 2015, vol.4, nro.5. p.1-10

⁸⁵ RAO. Op.cit; p.316

⁸⁶ BEKKERS. Op.cit; p.9.

⁸⁷ CHEN, Henry et al. Optical Coherence Tomography Angiography of the Superficial Microvasculature in the Macular and Peripapillary Areas in Glaucomatous and Healthy Eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017, vol.58, nro.9, p.3637-3645

En el sector peripapilar los valores en el grupo de sanos de este estudio se encontraron con mediana y rango intercuartílico de 53,49 (51,65 - 55,3) y en el grupo de GPAA con 44,73 (40,82 - 48,75) hallazgos similares se encontraron en el estudio de Poli et al. aunque ellos clasificaron los ojos glaucomatosos según la severidad por ejemplo en el grupo de glaucoma leve se encontró una mediana 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 y desviación estándar de $58,11 \pm 8,60$, en GPAA moderado de $62,08 \pm 4,70$ y severo de $46,31 \pm 10,22$ ^{90 91}.

Al comparar la imagen completa del disco con la región peripapilar, se observan resultados más consistentes con los estudios revisados en relación con la imagen completa del disco. Una ventaja destacable de este estudio es que se utilizó un tamaño de muestra más amplio en comparación con los estudios previamente evaluados.

Aunque se observaron similitudes y discrepancias en este estudio en comparación con la literatura respecto a los valores del porcentaje de densidad vascular en diferentes regiones del nervio óptico, lo que si se encuentra consistente tanto en este estudio como en los demás evaluados, es la reducción del porcentaje de densidad vascular en los grupos con GPAA en comparación al grupo control, esto conduce a que podría existir una relación 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 glaucomatoso.

⁸⁸ YARMOHAMMADI, Adeleh. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Healthy, Glaucoma Suspect, and Glaucoma Eyes, Investigation Ophthalmology Vision Science. 2016, vol. 57, nro. 65, p.451-459.

⁸⁹ ABU AL NAGA et al. Assessment of Optic Disc Perfusion in Open Angle Glaucoma Using Optical (OCTA) The Egyptian Journal of Hospital Medicine.2018, vol.73, p.7638-7646

⁹⁰ POLI, Muriel et al. Accuracy of peripapillary versus macular vessel density in diagnosis of early to advanced primary open angle glaucoma. J Fr Ophtalmol. 2018, vol.41, nro.7. p.:619-629

⁹¹ CHUNG. Op.cit; p.6-7

Respecto a la capacidad diagnóstica del protocolo angio disc la mayoría de los valores de las AUC exhibieron una capacidad diagnóstica notable, con ciertos parámetros que se destacaron más que otros, entre ellos se encontró a la imagen completa del disco (Whole Image Capillary_RPC) con AUC 0,94, S:91,2% y E:84,56% , el sector peripapilar (Peripapillary Capillary_RPC) con AUC 0,92, S:85,26% y E:84,56% y los hemicampos peripapilares superior e inferior (Hemi Capillary Superior-Inferior_RPC) con AUC 0,90 ,S: 85,66% -:86,45% y E:81,21% - 84,56% respectivamente. Es importante mencionar que en el print out de la tomografía la terminología solo aparece en inglés. Al comparar los resultados con otras investigaciones se observó que las AUC en general son buenas y 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 donde se incluyeron solo 43 y para ellos el mejor parámetro en general fue la región peripapilar con un AUC de (0,80 ± 0,09) y mejoraba al incluir los sectores inferior y superior de la región peripapilar AUC 0,86 ± 0,03 y 0,87 ± 0,10, respectivamente⁹². En este estudio a diferencia de Bekkers et al. el mejor parámetro de AUC fue la imagen completa del disco seguido del sector peripapilar como ya se mencionó anteriormente. Yarmohammadi et al. presentaron en su estudio una AUC 0,94 p=0,03 en la imagen completa del disco el mismo resultado que dio en este estudio para esa región, igualmente Chen et al. y Rao et al. ambos obtuvieron AUC de 0,93 en esa zona con resultados estadísticamente significativos^{93 94 95 96}.

El único parámetro de AUC de este estudio que no tuvo una buena capacidad diagnóstica fue el porcentaje de densidad dentro del disco (Inside disc) con AUC: 0,63, S:70,92% y E:52,35%.

⁹² BEKKERS. Op.cit; p.3.

⁹³ YARMOHAMMADI, Adeleh et al. Relationship between Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. Ophthalmology.2016. nro. 371. p.1-11

⁹⁴ CHEN. Op.cit; p.3637

⁹⁵ RAO. Op.cit; p.7

⁹⁶ YIP, Vivien et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Optic Disc and Macula Vessel Density in Glaucoma and Healthy Eyes. J Glaucoma.2019, vol. 28, nro.1. p.80-87

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%, las razones de verosimilitud fueron buenas con un LR+ de 5,91 lo cual 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.

Al evaluar el área bajo la curva ROC es importante considerar los valores de S y E, esto se debe a que en ocasiones podemos encontrar AUC aparentemente óptimas que sin embargo se asocian con bajas especificidades o sensibilidades y esta situación podría resultar en la inclusión de un número elevado de falsos positivos y negativos respectivamente.

Todos los parámetros segmentarios del protocolo angio disc mostraron una excelente reproducibilidad prueba re prueba en rango de valores de 0,91 a 0,98, hay que señalar que en este estudio siempre se tuvo independencia de las observaciones y específicamente se utilizó el CCI 2, k con Intervalos de Confianza (IC) del 95% el cual es indicado al evaluar la reproducibilidad prueba re prueba.

Se ha observado que en la literatura existen discrepancias en cuanto a la terminología aplicada y en ocasiones no se especifica el tipo de CCI empleado al calcular esta reproducibilidad o se emplea una prueba que no es la adecuada.

En el estudio de Venugopal et al. también evaluaron la reproducibilidad, aunque no mencionan el tipo de CCI específicamente, ellos mostraron valores similares a este estudio para la región completa del disco de 0,95 [0,91 - 0,97] y 0,93 [0,87-0,96] para la región peripapilar^{97 98}.

⁹⁷ OROZCO. Op. Cit; p. 86.

⁹⁸ VENUGOPAL. Op. Cit; p. 355.

Se llevó a cabo un análisis de correlación para examinar la relación entre los valores segmentarios obtenidos mediante la tomografía de coherencia óptica de la capa de fibras nerviosas (OCT CFN) medidos en micras vs los parámetros sectoriales del porcentaje de densidad vascular y los hallazgos de la CFN en micras derivados del protocolo de angio disc.

Los análisis mostraron tener correlaciones fuertes y positivas, aunque al comparar los valores sectoriales de la capa de fibras nerviosas entre la tomografía y la angiotomografía (ver Tabla 17) se observaron valores segmentarios ligeramente más altos en comparación con los porcentajes de densidad vascular (ver Tabla 18)

Otros estudios también han evaluado este análisis de correlación, pero lo han comparado con valores promedio incluyendo el de CFN medido con tomografía vs el % de densidad vascular en los sectores peripapilar y en la imagen completa del disco por ejemplo Poli et al. obtuvieron correlaciones de 0,87 para el % de densidad vascular en región peripapilar vs valores oct CFN y Chun et al. de 0,81 para la imagen completa vs oct CFN y 0,77 para la región peripapilar con valores $p < 0,001$ aunque los resultados parecen ser similares a este estudio vale la pena aclarar que en esta investigación se evaluó la correlación para cada parámetro segmentario^{99 100}.

Como hallazgos secundarios es relevante señalar que la mayoría de los factores de riesgo identificados en este estudio están en línea con investigaciones previas publicadas^{101 102}. En esta investigación se observó un aumento en el número de personas con GPAA a medida que aumentaba la edad siendo más pronunciado en el

⁹⁹ POLI. Op. Cit; p. 625.

¹⁰⁰ CHUNG. Op. Cit; p. 7.

¹⁰¹ ZHANG N et. al. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. Sci Rep. 2021 Jul 2;11(1):13762.

¹⁰² DOSHI. Op.cit; p.643.

grupo de 70 a 79 lo cual es concordante con el estudio de Rivera et al. donde la prevalencia de GPAA fue mayor en ese mismo grupo etario ¹⁰³.

El factor de riesgo más frecuente en el grupo de GPAA fue la hipertensión arterial con una frecuencia del 45,82%, coincidiendo nuevamente con el estudio de Rivera et al. donde se encontró una prevalencia mucho mayor de GPAA en el grupo de pacientes Hipertensos y diabéticos en nuestra población colombiana.

Varios estudios han reportado que la disfunción vascular causante de la hipoperfusión del nervio óptico puede contribuir a la progresión del glaucoma en personas con PIO altas o normales. Las fluctuaciones en la presión arterial sistémica o el vasoespasmo pueden conducir a una disminución en la presión de perfusión ocular la cual está definida como la diferencia entre la presión arterial sistémica y la PIO, se han identificado que la PIO alta, así como la baja perfusión ocular son factores de riesgo para el daño glaucomatoso. Sin embargo, el papel de la hipertensión sistémica en el daño glaucomatoso aún no se ha dilucidado completamente ¹⁰⁴.

Es relevante señalar que actualmente se está hablando de una relación entre hipotiroidismo y GPAA, aunque se han planteado varias hipótesis una de ellas es el acúmulo de mucopolisacáridos en la red trabecular en personas con hipotiroidismo lo cual podría aumentar la PIO o también se planteado de un mecanismo independiente. En este estudio el hipotiroidismo se observó en el 16,7% en el grupo de GPAA posicionándose como el tercer factor de riesgo más frecuente en dicho grupo, después de la hipertensión y los antecedentes familiares de GPAA ¹⁰⁵ Wang et al. en 2017 reportaron en su metanálisis una posible relación entre las personas con hipotiroidismo

¹⁰³ RIVERA. Op.cit; p.105.

¹⁰⁴ SCRIPSEMA Nicole K, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Analysis of Perfused Peripapillary Capillaries in Primary Open-Angle Glaucoma and Normal-Tension Glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016, vol.157, nro.9, p.611-620.

¹⁰⁵ KAKIGI, Caitlin et al. Hypothyroidism and Glaucoma in The United States. PLoS One. 2015, vol.31, nro.10, p.7

y el riesgo de desarrollar GPAA¹⁰⁶ Es importante realizar estudios de cohorte para evaluar el papel del hipotiroidismo en el GPAA.

Una de las fortalezas de este estudio radica en ser el primero en Colombia en evaluar la capacidad diagnóstica y reproducibilidad prueba re prueba del protocolo de la Angiotomografía del disco óptico con el tomógrafo Avanti (Optovue Inc.) tanto en personas sanas como en aquellas con GPAA, además cuenta con un tamaño de muestra más amplio en relación a los estudios previamente evaluados, es importante resaltar que los resultados presentados en este estudio mostraron buena significancia estadística.

En cuanto a las limitaciones de este estudio reside en que no se clasificaron los GPAA leve y moderado, lo que habría permitido observar si existen diferencias más específicas en los valores del porcentaje de densidad vascular entre grupos.

Solamente se incluyó el GPAA por lo tanto los valores de densidad vascular no pueden extrapolarse a otro tipo de Glaucomas quedando esa población sin evaluar.

El grupo de participantes con miopías y Astigmatismos altos no fue incluido en la evaluación debido a que el equipo no compensa este tipo de defectos refractivos, lo que podría resultar en una subestimación de los resultados

El equipo es operador dependiente y se ha observado que personas poco entrenadas tienden a producir resultados de menor calidad, lo que puede reflejarse en valores más bajos de densidad vascular

No se llevó a cabo la evaluación de la reproducibilidad Interobservador en este estudio y el examen fue realizado por la misma persona quién estaba altamente entrenada.

¹⁰⁶ WANG, Shiming; LIU, Yue; ZHENG Guangying. Hypothyroidism as a risk factor for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017.vol.12, nro.10, p.e0186634.

Esta situación podría haber influido en la obtención de valores de reproducibilidad prueba re prueba potencialmente más altos.

Debido a la naturaleza transversal del estudio, no fue posible establecer una relación causa-efecto entre la reducción de la densidad microvascular y el glaucoma.

No se realizó un ajuste por edad, lo que puede tener implicaciones en la comprensión de la relación entre la edad y el riesgo de desarrollar GPAA.

12. CONCLUSIONES

El protocolo angio disc del tomógrafo Avanti (Optovue Inc.) tuvo muy buena capacidad diagnóstica para discriminar entre personas sanas y personas con GPAA y podría ser una herramienta complementaria al diagnóstico clínico.

Se encontró una excelente 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.

13. RECOMENDACIONES

Se sugiere realizar estudios longitudinales para aclarar la relación entre la disminución del porcentaje de densidad vascular en personas con GPAA y los posibles cambios de progresión a lo largo del tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

ABU AL NAGA, Abu Bakr Mohammad Farid; BAYOUMY, Hassan Metwally; IBRAHIM, Shady Abdel Mohsen Emam. Assessment of Optic Disc Perfusion in Open Angle Glaucoma (OAG) Using Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) The Egyptian Journal of Hospital Medicine.2018, vol.73, p.7638-7646.

AKIL, Handan; et al. Retinal vessel density from optical coherence tomography angiography to differentiate early glaucoma, pre-perimetric glaucoma and normal eyes. PLOS ONE. 2017, nro.12, pp.1–12. DOI: 10.1371/journal.pone.0170476.

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. Primary Open-Angle Glaucoma. San Francisco. Elsevier Inc.2016. p.41-111. ISSN 0161-6420/16

BEKKERS, Amerens. Microvascular damage assessed by Optical coherence tomography angiography for glaucoma diagnosis: a systematic review of the most discriminative regions. Acta Ophthalmologica. 2020; p.1-22. DOI: <https://doi.org/10.1111/aos.14392>.

BOURNE, Rupert; et al; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Number of people blind or visually impaired by glaucoma worldwide and in world regions 1990 - 2010: a meta-analysis. PLoS One. 2016, vol.11, nro.10, p.1-16.

BRECHTEL-BINDEL, Margot; et al. Glaucoma Primario de ángulo abierto Rev. Hosp Gral Dr. M Gea González. 2001, vol. 4, nro.3, p. 61-68.

BUDENZ, Donald L; et al. Sensitivity and specificity of the Swedish interactive threshold algorithm for glaucomatous visual field defects. Ophthalmol. June 2002, vol.109, nro.6, pp.1052-8. DOI: 10.1016/s0161-6420(02)01047-3.

CHANG LEE, Jae; et al. Intrasession repeatability and intersession reproducibility of peripapillary OCTA vessel parameters in non-glaucomatous and glaucomatous eyes. September. Br J Ophthalmol. 2020, nro.0, p.1–8. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-317181

CHEN, Henry Shen-Lih et al. Optical Coherence Tomography Angiography of the Superficial Microvasculature in the Macular and Peripapillary Areas in Glaucomatous and Healthy Eyes. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2017, vol.58, nro.9, p.3637-3645. doi: 10.1167/iovs.17-21846. PMID: 28728171.

CHEN, Aiyin; et al. Measuring Glaucomatous Focal Perfusion Loss in the Peripapillary Retina using Optical Coherence Tomographic Angiography. Ophthalmology. November, 2019, vol, 127, no.4. p.484-491. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.10.041>

CHUNG, Jae Keun; et al. Glaucoma Diagnostic Ability of the Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density Parameters. Curr Eye Res. 2017, vol.42, nro.11, p.1458-1467. DOI: 10.1080/02713683.2017.1337157

DELGADO-RODRÍGUEZ, Miguel y LLORCA, Javier. Journal Epidemiology Community Health 2004, vol. 58, pp.635–641. DOI: 10.1136/jech.2003.008466

DOSHI, Vatsal; et al. Sociodemographic, Family History, and Lifestyle Risk Factors for Open-angle Glaucoma and Ocular Hypertension. The Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology.2008, vol.115, nro.4, pp.639-647. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.05.032>

FLAMMER, Josef; et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. Progress in Retinal and Eye Research. 2002, vol. 21, nro. 4, p. 359-393.

FURTADO, João M; et al. Causes of Blindness and Visual Impairment in Latin America. *Surv Ophthalmol* .2012, vol. 57, nro.2, p.149-177.

GAO, Simon S., et al. Optimization of the split-spectrum amplitude- decorrelation angiography algorithm on a spectral optical coherence tomography system. *Optics letters*. 2015, vol. 40, nro. 10. p. 2305-2308.

GARWAY HEATH, David; et al. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*. 2002, vol. 107, no.10, p.1809-15.

Guía latinoamericana de glaucoma de ángulo abierto para el médico oftalmólogo general [en Línea]. Pantego Texas,2019-. [Fecha de consulta: 19 enero 2021]. Disponible en: <https://pao.org/wp-content/uploads/2016/05/Guia-Glaucoma-2019-final-para-www.pdf>.

HEIJL, Anders; et al. A New SITA Perimetric Threshold Testing Algorithm: Construction and a Multicenter Clinical Study. *American Journal of Ophthalmology* February. 2019, vol.198, pp.154-165.

HOSARI, Sami; et al. OCT Angiography: Measurement of Retinal Macular Microvasculature with Spectralis II OCT Angiography – Reliability and Reproducibility. *Ophthalmological*. 2019.vol. 243, nro.1. p. 1-10- DOI: 10.1159/000502458

JAMPEL, Henry. D; et al. Agreement among glaucoma specialists in assessing progressive disc changes from photographs in open-angle glaucoma patients. *Am J. Ophthalmol*. 2009, vol. 147, p.39–44.

JIA, Yali; et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014, vol. 121, p.1–22.

JIA, Yali; et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Biomedical optics express*. 2012, vol.20, nro.4, p. 4710–4725.

KAKIGI, Caitlin et al. Hypothyroidism and Glaucoma in The United States. *PLoS One*. 2015, vol.31, nro.10, p.7.

KANSAL, Vinay; et al. Optical coherence tomography for glaucoma diagnosis: An evidence based meta-analysis. *PloS one*.2018; vol.13, nro.1 e0190621, p.1-36. DOI: 10.1371/journal.pone.0190621.

KAPETANAKIS, Venediktos; et al. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and Meta-analysis. *Br. J. Ophthalmol*. 2016, vol. 100, p.86–93.

KUMAR, Rajesh; et al. Discriminant Function of Optical Coherence Tomography Angiography to Determine Disease Severity in Glaucoma. *Ophthalmol Vis Sci*. 2016, vol. 57, nro.14, p.6079–6088. DOI:10.1167/iovs.16-19984.

KUZIN, Aaron A; et al. The Ocular Biometry and Open Angle Glaucoma: The Los Angeles Latino Eye Study Group3. *Ophthalmology*. 2010, vol. 117, nro.9, p. 1713–1719. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.01.035,pp.

LABRADA RODRÍGUEZ, Yunia. Algunas consideraciones sobre la fisiopatología del glaucoma. *Revista Cubana Oftalmología*. 2007, vol.20, nro.2, p.1-2.

LEE, Anne Jen et al. Open-angle glaucoma and systemic thyroid disease in an older population: The Blue Mountains Eye Study. *Eye (Lond)*. 2004, vol.18, nro.6, p.600-8.

LEUNG, Christopher Kai-shun; et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology*. 2010, vol.117, p.267–274.

LIU, Liang; et al. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015, vol.133, nro.9. p. 1045–1052. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.2225.

MANALASTAS, Patricia; et al. Reproducibility of Optical Coherence Tomography Angiography Macular and Optic Nerve Head Vascular Density in Glaucoma and Healthy Eyes. *En: Journal of Glaucoma*. 2017, vol. 26, no. 10, p. 851-859.

MELKEBEKE, Lukas Van; et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma: A Review *Ophthalmic Research*.2018, vol. 60, p.139–151.

MEMARZADEH, Farnaz; et al. Blood Pressure, Perfusion Pressure, and Open-Angle Glaucoma: The Los Angeles Latino Eye Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010, vol. 51, nro. 6, p.2872-2876.

MICHELESSI, Manuel; et al. Accuracy of optical coherence tomography for diagnosing glaucoma: an overview of systematic reviews. *British Journal of Ophthalmology*. 2021, vol.105, p.490-495.

MOTSKO, Stephen, JONESIS, Judith there an association between hypothyroidism and open-angle glaucoma in an elderly population? An epidemiologic study. *Ophthalmology*. 2008-vol.115, nro.9, p.1581-1584.

ÖHNELL, Hanna María; HEIJL, Anders; ANDERSON, Harold and BENGTTSSON, Boel. Detection of glaucoma progression by perimetry and optic disc photography at different

stages of the disease: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta Ophthalmol.* 2017, vol. 95, nro.3, p. 281–287. DOI: 10.1111/aos.13290

OROZCO, Luis Carlos y CAMARGO LEMUS, Diana Marina. Evaluación de tecnologías diagnósticas y tipos de muestreos. *Biomédica.* 1997, vol17, nro.4, p.321-324.

OROZCO, Luis Carlos. *Medición en Salud Diagnóstico y Evaluación de Resultados. Un manual crítico más allá de lo básico.* Bucaramanga. División de publicaciones UIS; 2010.p 213.

PASCOLINI, Donatella and MARIOTTI, Silvio Paolo; Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol.* 2012, vol.96, nro.5, p.614-8.

PRADHAN, Zia S; et al. A Sectoral Analysis of Vessel Density Measurements in Perimetrically Intact Regions of Glaucomatous Eyes: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Journal of Glaucoma.* 2018, vol.27, p.525–531.

PRADHAN Zia Sultan et al. The Importance of Signal Strength Index in Optical Coherence Tomography Angiography: A Study of Eyes with Pseudoexfoliation Syndrome. *Clin Ophthalmol.* 2022, vol.19, nro.16:3481-3489. p.3481-3489.

POLI, Muriel et al. Accuracy of peripapillary versus macular vessel density in diagnosis of early to advanced primary open angle glaucoma. *J Fr Ophtalmol.* 2018, vol.41, nro.7. p.:619-629.

PUJOL CARRERAS, Olivia; et al. Relación entre la calidad de vida y la severidad del daño funcional en pacientes con glaucoma. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología.* 2017, vol.92, nro.11 p. 521-527.

QUIGLEY Harry, SCHWARTZ B. Open-angle glaucoma. In: Shingleton BJ, Berson FG, Cantor L, et al, ed. Basic and Clinical Science Course. Section 10. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 1994; 66-69

QUIGLEY, Harry A. Number of people with glaucoma worldwide. The British journal of ophthalmology. 1996, vol. 80, nro. 5. p. 389-393

QUIGLEY, Harry; and BROMAN, A. T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br. J. Ophthalmol. 2006; vol.90, p.262–267.

QUIGLEY, Harry; SCHWARTZ, B. Open-angle glaucoma. In: Shingleton BJ, Berson FG, Cantor L, et al, ed. Basic and Clinical Science Course. Section 10. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 1994; p-66-69.

RAMÍREZ GALVIS, Virgilio; et al. Prevalencia de ceguera en el Departamento de Santander-Colombia. MedUNAB. 2009; p.66-73.

RAO, Harsha; et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma. Journal de Glaucoma 2020; p-29:312–321.

RAO, Harsha; et al. Relationship of Optic Nerve Structure and Function to Peripapillary Vessel Density Measurements of Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma. J Glaucoma. 2017; p-26:548–54.

RAO, Harsha; 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; 13;12(3): e0173930.

RIVERA, Carlos Eduardo; et al. Prevalence of Primary Open Angle Glaucoma among Patients with Diagnosis of Systemic Hypertension and Diabetes Mellitus: The Colombian

Glaucoma Study. Open Journal of Ophthalmology. 2020, vol.10, p-99-114. DOI: 10.4236/ojoph.2020.102012.

RTVue XR OCT Avanti System. Manual de usuario Versión de software 2016.1.0. EE. UU. Optovue Inc, 2016. p.1-407. info@optovue.com.

RUEDA, Juan Carlos; et al. Valores de paquimetría en personas sanas y con glaucoma en una población colombiana Med Unab. 2007, vol .10, nro.2, p.1-6.

SEKHAR, Chandra; et al. Sensitivity of Swedish interactive threshold algorithm compared with standard full threshold algorithm in Humphrey visual field testing. Ophthalmology. 2000, vol. 107, nro.7, p.1303-1308. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00140-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00140-8) PlumX Metrics

SHARMA, Pooja; et al. Diagnostic Tools for Glaucoma Detection and Management. Surv Ophthalmol. 2008, vol.53 nro. 1, p.1–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2008.08.003>

SHIN, Joong Won; et al. Diagnostic ability of retinal nerve fiber layer maps to detect localized retinal nerve fiber layer defects. Eye (Lond).2013, vol.27, nro.9, p.1022-31.

SILVA, Juan Carlos MD, MPH. El glaucoma es una prioridad regional en salud visual: Plan de acción para la prevención de la ceguera y de las deficiencias visuales Guía Latinoamericana De Glaucoma Primario De Ángulo Abierto. 2019. <https://paa.org/wp-content/uploads/2016/05/Guia-Glaucoma-2019-final-para-www.pdf>

SCRIPSEMA Nicole K, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Analysis of Perfused Peripapillary Capillaries in Primary Open-Angle Glaucoma and Normal-Tension Glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016, vol.157, nro.9, p.611-620.

THAM, Yih-Chung; et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; vol.121, p.2081–2090.

VALLEJO, Erika; et al. Evaluation of Vascular Changes by Optical Coherence Tomography Angiography in Patients with Asymmetric Glaucoma. *J Ophthalmol* 2019, vol.4, nro.2, p.4-10. DOI: 10.23880/oajo-16000181

VARMA, Robert; et al. Prevalence of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension in Latinos. The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2004 vol.111, nro.8, p.1439-1448.

VENUGOPAL, Jayasree; 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. *British Journal of Ophthalmology*. 2018. vol. 103, nro. 7, p. 1-6.

VENUGOPAL, Jayasree; et al. Repeatability of vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in normal and glaucoma eyes. *British Journal of Ophthalmology*. 2018. vol. 102, nro. 3, p. 352-357.

VILELA DE SOUSA FRANCO, Cláudia Gomide; PEREIRA DE ÁVILA, Marcos; and MAGACHO, Leopoldo. Use of computerized campimetry and/or optical coherence tomography for glaucoma diagnosis by non-glaucoma specialists. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2021, vol.84, nro.2, p.113-120. DOI: <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20210016>

WANG, Shiming; LIU, Yue; ZHENG Guangying. Hypothyroidism as a risk factor for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017.vol.12, nro.10, p.e0186634.

WEINREB, Robert; AUNG, Tin; and MEDEIROS, Felipe A. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. JAMA. 2014; vol. 311, nro.18, p.1901-1911. DOI :10.1001/jama.2014.3192.

WEINREB, Robert; et al. Primary open-angle glaucoma. Nat Rev Dis Primers. 2016, vol.2, p.1-19. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.67>

WEINREB, Robert; et al. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. JAMA. 2014, vol.311, nro.18, p.1901-11. doi: 10.1001/jama.2014.3192.

YARMOHAMMADI, Adeleh. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Healthy, Glaucoma Suspect, and Glaucoma Eyes, Investigation Ophthalmology Vision Science. 2016, vol. 57, nro. 65, p.451-459. DOI:<https://doi.org/10.1167/iovs.15-18944>

YARMOHAMMADI, Adeleh; et al. Relationship between Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. Ophthalmology, August, 2016. nro. 371. pp.1-11

YOU, Sheng You, et al. Effect of algorithms and covariates in glaucoma diagnosis with optical coherence tomography angiography. Br J Ophthalmol. 2021, vol.106, nro.12. p.1703-1709.

YU, Jeffrey et al. Signal strength reduction effects in OCT angiography. Ophthalmol Retina. 2019, vol.3, nro.10, p.835–842.

ZHANG, Xinbo, et al. Effect of signal intensity on measurement of ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer scans in Fourier-domain optical coherence tomography. Transl Vis Sci Technol. 2015, vol.4, nro.5. p.1-10.

ZHANG N et. al. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. Sci Rep. 2021 Jul 2;11(1):13762.

ANEXOS

Anexo A. Operacionalización de variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Sociodemográficas Edad:	Cada uno de los períodos en que se considera dividida la vida humana	Edad en años cumplidos	Cualitativa	Nominal politómica
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas. .	Femenino Masculino	Cualitativa	Nominal dicotómica
Raza	Casta o calidad del origen	Blanco Negro Mestizo	Cualitativa	Nominal politómica

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Antecedentes clínicos: Familiar Glaucoma	Registro de las relaciones entre los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos.	Si No	Cualitativa	Nominal dicotómica
Glaucoma	Daño progresivo en el nervio óptico asociado pérdida de capa de fibras nerviosas y células ganglionares.	Si No	Cualitativa	Nominal dicotómica
Miopía	Error de refracción en el cual los rayos de luz que ingresan al ojo de forma paralela al eje óptico se	Sano = 0 Astigmatismo <=2.00 =1 Miopía hasta -500 =2	Cualitativa	Nominal politómica

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
	enfocan delante de la retina cuando la acomodación ocular está relajada.			
Hipertensión	Presión arterial sistólica = > 140 mmHg o presión arterial diastólica = >a 90 mmHg.	Si No	Cualitativa	Nominal dicotómica
Diabetes	Defecto en la secreción de la insulina.	Si No	Cualitativa	Nominal dicotómica
Migraña y fenómenos vasoespásticos	Clasificada en el grupo de cefaleas primarias según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).	Si No	Cualitativa	Nominal dicotómica
Tiroides	Transtorno de la glándula tiroides.	Sano Hipotiroidismo Hipertiroidismo	Cualitativa	Nominal Politómica
Dislipidemia	Alteración en los niveles de los lípidos en sangre	Si No	Cualitativa	Nominal dicotómica

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
<u>Diagnóstico de Glaucoma:</u> Presión Intraocular	Presión que recibe el globo ocular por sus componentes internos	Se mide en mm de mercurio mmHg	Cuantitativa continua	Razón
Relación copa/disco	Es la diferencia entre el diámetro de la excavación y el disco	Unidad de medida en mm	Cuantitativa continua	Razón
Campo Visual	Capacidad de visión periférica	Desviación estándar del	Cualitativa	Nominal dicotómica

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
	que tiene cada ojo	patrón Numérico: Normal :0 -2.9 Db Anormal: :>3Db		
Anillo neurorretiniano	Área de tejido comprendida entre el anillo escleral de Elshing y el comienzo de la excavación	Conservado Disminuído	Cualitativa	Nominal dicotómica
Gonioscopía	Valoración del ángulo camerular según Shaffer	Abierto III-IV Cerrado <II	Cualitativa	Nominal dicotómica
Densidad vascular	Magnitud que expresa la relación entre la masa y el volumen de un cuerpo, y cuya unidad en el sistema internacional es el kilogramo por metro cúbico (kg/m ³).	% de densidad vascular	Cuantitativa Continua	Razón
Espesor de capa de fibras (CFN)	Medición del espesor CFN calculado con un anillo de 3,4 mm de diámetro en relación con el centro del disco	Micras	Cuantitativa Continua	Razón

Anexo B. Carta de consentimiento informado



Carta de consentimiento informado

Por favor lea detenidamente el texto de esta carta de consentimiento informado donde usted es invitado a participar en un estudio de un nuevo equipo el cual tiene la capacidad de medir el flujo sanguíneo del nervio óptico y no requiere la aplicación de ningún fármaco inyectado por vía endovenosa.

TÍTULO: Evaluación de la validez y confiabilidad del protocolo Angio-Disc del tomógrafo AVANTI (OPTOVUE INC.) para la medición de la densidad vascular en personas mayores de 18 años con y sin diagnóstico de Glaucoma en la Fundación Oftalmológica de Santander.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Elizabeth Carolina González Morales Optómetra FOSCAL.

DIRECTORA DEL PROTOCOLO: Lina María Vera Cala, M.Sc. en Epidemiología.

COINVESTIGADORES:

Juan Camilo Parra Restrepo MD. Especialista en Glaucoma.

Paul Camacho López, M.Sc. en Epidemiología.

LUGAR: Fundación Oftalmológica de Santander.

OBJETIVO DEL ESTUDIO: Evaluar la validez y confiabilidad del examen angiotomografía del disco óptico realizado con equipo Optovue el cual mide el flujo sanguíneo del nervio óptico en personas sanas y con diagnóstico de Glaucoma.

BENEFICIOS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:

La participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede retirarse y llevar consigo su información al momento que usted lo crea conveniente sin tener ninguna repercusión, así mismo una vez acepte nos da el permiso para acceder a su historia clínica y exámenes realizados previamente para que posteriormente los datos sean anexados junto con el examen nuevo que se le va a realizar a una base de datos siempre teniendo presente el acuerdo de confidencialidad por parte de la investigadora principal.

Al aceptar la participación en este estudio, usted se beneficiaría en recibir una evaluación del nervio óptico con exámenes especializados como angiotomografía (angiografía por tomografía) del disco óptico y así mismo su participación ayudaría en la evaluación de nuevos protocolos de diagnóstico para la detección temprana de glaucoma.

RIESGOS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:

De acuerdo con la resolución 008430 de octubre 4 de 1993 bajo los criterios del título II de la investigación en seres humanos, artículo 11b este estudio se clasifica dentro de la investigación con riesgo mínimo, debido a que los exámenes no son de carácter invasivo y no emiten radiación alguna, además la gotas utilizadas para dilatar pupila (tropicamida 1%) no representan riesgo para su ojo (como en el caso de cierre angular) teniendo en cuenta que en este estudio solo se estudiarán pacientes con ángulos abiertos. Por otra parte, pueden aparecer efectos leves como ardor durante la instilación de la gota y debe además considerar que su visión quedará disminuida en un

promedio de 4 horas por lo que no debe manejar o realizar actividades que impliquen algún tipo de riesgo, hasta que haya pasado el efecto. Se recomienda ir acompañado por un familiar.

Adicionalmente al momento de la toma del examen de angiotomografía se le aplicará una gota de anestésico local de proparacaína tópica 0.5gr (Alcaíne Alcon) para disminuir el parpadeo, este podría generar una ligera sensación de pesadez en sus párpados que durará 10 min mientras pasa el efecto. Vale la pena recordar que este procedimiento es de rutina diaria cuando usted visita normalmente a su oftalmólogo.

PROCEDIMIENTOS:

Una vez acepte participar de manera voluntaria al estudio se le indicará el tipo de exámenes a realizar. Se le realizará un examen nuevo que mide la circulación de su nervio óptico llamado angiotomografía del disco óptico siendo este el examen que se quiere evaluar en este protocolo, los exámenes serán realizados uno el mismo día y en ocho días deberá hacerse una segunda toma del mismo, durante las 2 visitas solo se aplicará una gota para dilatar pupila (tropicamida 1%) y una gota de anestésico (proparacaína tópica 0.5gr). Es importante el día del examen traer la historia clínica y los resultados anteriores de campo visual y de tomografía de capa de fibras.

Los exámenes e historia clínica se consolidarán en una base de datos con un número que no guarda relación con usted y solo la investigadora principal conocerá su información para contactarlo de ser necesario. La información suministrada se almacenará por 10 años en el centro de investigaciones de la Fundación Oftalmológica de Santander, ente encargado de resguardar dicha información.

El resultado de la información suministrada se analizará para dar cumplimiento al objetivo de esta investigación y sus actividades derivadas como presentación y socialización de los resultados como parte del trabajo de grado de la investigadora principal en el programa de maestría en epidemiología de la Universidad Industrial de

Santander así como la divulgación de los resultados en eventos académicos como conferencias, congresos y publicación de los resultados no se podrá relacionar con usted y guardará estricta confidencialidad y privacidad.

ASPECTOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD: Todos los procedimientos que se van a realizar en este estudio han sido aprobados previamente por un comité de expertos calificados para aprobar la calidad científica y ética de los estudios de investigación denominado comité de Bioética. Así mismo sus datos quedarán protegidos y solo serán utilizados de manera confidencial para el uso específico de esta investigación garantizando los derechos de privacidad, intimidad y buen nombre de los participantes de la investigación. En consecuencia, todas las actuaciones se regirán por los principios de legalidad, finalidad, libertad, veracidad, calidad, transparencia, acceso y circulación restringida, seguridad y confidencialidad según lo dispuesto en la Ley 1581 de 2012, a su Decreto Reglamentario 1377 de 2013.

“En caso de cualquier pregunta sobre el estudio aclaración de los procedimientos riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación comunicarse con la investigadora principal: Elizabeth Carolina González Morales.

Comité de Ética en Investigación Científica de la UIS (Universidad Industrial de Santander), se puede comunicar al teléfono: 6344000 ext. 3808, o enviar correo electrónico a: comitedetica@uis.edu.co

“Si tiene preguntas acerca de sus derechos como participante de una investigación, si no puede resolver sus inquietudes con el médico o el personal del estudio, si tiene una queja puede comunicarse con Dr. Carlos Paredes Gómez presidente del Comité de Ética en investigaciones CEI-FOSCAL
correo comite.etica@foscal.com.co.

CONCLUSIONES:

Una vez leído lo anterior usted asume que ha entendido la información dada por el investigador y que la firma de este consentimiento informado asume su libre participación en este estudio

SI _____ NO _____

Desea que su información recolectada en este estudio pueda ser utilizada en estudios futuros

SI _____ NO _____

Yo _____
identificado con C.C _____, estoy de acuerdo en participar en el proyecto de investigación “Evaluación de la validez y confiabilidad del protocolo angio-disc del tomógrafo AVANTI (OPTOVUE INC.) para la medición de la densidad vascular en personas mayores de 18 años con y sin diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto en la fundación oftalmológica de Santander durante los años 2020-2022”.

Nombre del participante:

Firma y cédula: _____

Fecha: _____

Nombre del testigo: _____

Firma y cédula: _____

Fecha: _____

Nombre del testigo: _____

Firma y cédula: _____

Fecha: _____

Nombre del testigo: _____

Firma y cédula: _____

Fecha: _____

Nombre de la investigadora principal:

Firma y cédula: _____

Fecha: _____

Anexo C. Formato de recolección de datos



Formato de recolección de datos

Estudio: Evaluación de la validez y confiabilidad del protocolo angio-disc del tomógrafo avanti (Optovue inc.) para la medición de la densidad vascular en personas mayores de 18 años con y sin diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto en la fundación oftalmológica de Santander

Fecha de consulta primera vez: __/__/__

Grupo: _____

DATOS PERSONALES:

Nombre:	Cédula:	Código del estudio:
Fecha de nacimiento:	Teléfono fijo:	Celular:
Dirección:	Barrio:	Ciudad:
Género: F___ M___	Raza: Blanca___	Negra___

Antecedentes Familiares de Glaucoma:

SI___NO___

Antecedentes sistémicos:

Hipertensión: SI___ NO___ Tratamiento: SI___ NO___

Diabetes: SI___ NO___ Tratamiento: SI___ NO___

Migraña y/o fenómenos vasoespásticos: SI___ NO___ Tratamiento SI___ NO___

Tiroides: Hipotiroidismo SI___ NO___ Hipertiroidismo SI___ NO___

Dislipidemias: SI___ NO___ Tratamiento: SI___ NO___

Otros: _____

Antecedentes oculares:

	SI	NO
Alergias		
Conjuntivitis viral		
Conjuntivitis bacteriana		
GPAA		
Alteración macular		
Miopía		

EXAMEN CLÍNICO:

Optometría:

	OJO DERECHO	OJO IZQUIERDO
Agudeza visual sin corrección		
Agudeza visual con corrección		
RX subjetivo		

Evaluación oftalmológica:

Exc. copa/disco/ vertical OD: _____ OI: _____
 PIO OD: _____ OI: _____

Anillo conservado: OD: SI ___ NO ___ OI: SI ___ NO ___
 PIO: OD: ___ OI: ___
 Hemorragia en astilla: OD: SI ___ NO ___ OI: SI ___ NO ___

GONIOSCOPIA	OJO DERECHO	OJO IZQUIERDO
Ángulo abierto		
Ángulo cerrado		

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Campimetría

OD: Confiable SI ___ NO ___ OI: Confiable SI ___ NO ___

	Normal	Anormal
OJO DERECHO		
OJO IZQUIERDO		

Tomografía Capa de fibras nerviosas (RTVue Avanti):

	OJO DERECHO	OJO IZQUIERDO
Inferotemporal		
Superotemporal		
Inferonasal		
Superonasal		
Nasal L		
Nasal U		
Temporal L		
Temporal U		

PROTOCOLO DE DENSIDAD VASCULAR (ANGIODISC ANGIOVUE AVANTI)

	OJO DERECHO	OJO IZQUIERDO
Inferotemporal		
Superotemporal		
Inferonasal		
Superonasal		
Nasal L		
Nasal U		
Temporal L		
Temporal U		

CRITERIO GOLD STANDART ESPECIALISTA GLAUCOMA

	Sano	Glaucoma
OJO DERECHO		
OJO IZQUIERDO		

Fecha de segunda consulta: __/__/__

Grupo: _____

PROTOCOLO DE DENSIDAD VASCULAR (ANGIODISC ANGIOVUE AVANTI)

	OJO DERECHO	OJO IZQUIERDO
Inferotemporal		
Superotemporal		
Inferonasal		

Superonasal		
Nasal L		
Nasal U		
Temporal L		
Temporal U		

CRITERIO GOLD STANDART ESPECIALISTA GLAUCOMA

	Sano	Glaucoma
OJO DERECHO		
OJO IZQUIERDO		