

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**REVISIÓN SISTEMÁTICA: CAMBIOS EN EL TAMAÑO DE LA ZONA FOVEAL
AVASCULAR EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE GLAUCOMA Y EN
PACIENTES SANOS**

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autora:

Br. Aranda Calipuy, Jazzmin Eliana.

Jurado Evaluador:

Presidente: Pomatanta Plasencia, Jorge

Secretario: Celiz Alarcon, Edwin

Vocal: Becerra Suárez, William

Asesor:

Cisneros Gómez, Carlos Augusto

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8439-0357>

Trujillo – Perú

2022

Fecha de sustentación: 2022/05/25

INDICE

DEDICATORIA.....	03
AGRADECIMIENTOS.....	04
SUMMARY.....	06
RESUMEN.....	07
I. INTRODUCCIÓN.....	08
II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	15
III. HIPOTESIS.....	15
IV. OBJETIVOS.....	15
V. MATERIAL Y METODOS.....	16
5.1 Diseño de investigación.....	16
5.2 Criterios de selección.....	16
5.3 Muestra.....	17
5.4 Operacionalización de las variables.....	18
5.5 Procedimiento.....	19
5.6 Procesamiento y análisis estadístico.....	20
5.7 Aspectos éticos.....	20
VI. RESULTADOS.....	21
VII. DISCUSIÓN.....	27
VIII. CONCLUSIONES.....	30

IX. SUGERENCIAS.....	31
X. REFERENCIAS.....	32
XI. ANEXOS.....	39

Dedicatoria:

Por aquellos días en los que sentí que ya no podía más.

Por esos momentos que solo parecían caos.

Por ese instante en el que pensé que era el final.

Siempre existe una nueva oportunidad.

Hakuchu Munayta

Por ti Angelito Alberto, lo logramos.

Agradecimiento

Imposible plasmar mi infinita gratitud a mi mamá que es mi adoración y quien se esforzó en mantener mi fe en Dios, a mi papá que se convirtió en mi angelito y con su gran amor me cuida, a mi hermana quien es mi fuerza y motivación, ni un día me dejó sola en este camino.

Gracias Dr. Raúl Moya por saber guiarme en cada momento, darme las herramientas para cumplir mis objetivos y creer en mis capacidades.

Gracias a esta etapa, en la cual conocí grandes amigos y me enseñaron a adaptarme.

Gracias a mi asesor de tesis Dr. Carlos Cisneros por su tiempo y disponibilidad.

Gracias a mi co- asesor de tesis Dr. Carlos Barba por ayudarme con un tema tan novedoso.

“REVISIÓN SISTEMÁTICA:

**CAMBIOS EN EL TAMAÑO DE LA ZONA FOVEAL AVASCULAR EN PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO DE GLAUCOMA Y EN PACIENTES SANOS”**

Summary:

A study was carried out to establish whether there are changes in the size of the avascular foveal zone in patients with glaucoma compared to healthy patients; through a Systematic Review and Meta-analysis. Original articles that met the inclusion and exclusion criteria were included in which the variables of change in the size of the avascular foveal zone are related in patients with glaucoma and healthy patients. In the systematic review carried out, it was found that there are significant differences regarding the size of the avascular foveal zone between patients with a diagnosis of glaucoma or healthy patients; The investigations included in this meta-analysis all corresponded to a cross-sectional design, with small sample sizes and with a minimal level of bias only in the selection and outcome parameters; in addition to the differences observed regarding the size of the avascular foveal zone between patients with a diagnosis of glaucoma or healthy patients; Differences for other parameters such as perimeter and circularity were also identified as significant.

Resumen:

Se llevó a cabo un estudio para establecer si existen cambios del tamaño de la zona foveal avascular en pacientes con glaucoma a comparación de pacientes sanos; por medio de una Revisión Sistemática y Metaanálisis. Se incluyeron artículos originales que cumplan los criterios de inclusión y exclusión en los que se relacionen las variables de cambio en el tamaño de la zona foveal avascular en pacientes con glaucoma y pacientes sanos. En la revisión sistemática realizada se encontró que existen diferencias significativas respecto al tamaño de la zona foveal avascular entre pacientes con diagnóstico de glaucoma y pacientes sanos; las investigaciones incluidas en el presente metaanálisis correspondieron todas al diseño transversal, con tamaños de muestra reducidos y con un nivel de sesgo mínimo sólo en los parámetros de selección y resultado; además de las diferencias observadas respecto al tamaño de la zona foveal avascular entre pacientes con diagnóstico de glaucoma y pacientes sanos, así mismo se identificaron como significativas las diferencias en parámetros tales como el perímetro y la circularidad.

I. INTRODUCCIÓN:

El glaucoma es considerado la segunda causa de ceguera a nivel mundial. Se estimó que en el año 2020 hubo 79.6 millones de casos, siendo el glaucoma de ángulo abierto la causa del 74% de esta cifra [1]. La prevalencia es mayor en afrocaribeños, seguido de los estadounidenses. En los últimos años, se menciona que los latinos tienen mayor incidencia a desarrollar glaucoma seguido de los asiáticos los cuales también muestran un predominio significativo. [2,3]

El glaucoma es una neuropatía óptica, en la que se produce una degeneración de las células ganglionares de la retina. Es un fenómeno atrófico, crónico y progresivo que va dañando las células ganglionares y sus axones. [4,5] Presenta diferentes características tales como: lesión del disco óptico o la capa de fibras nerviosas de retina, reducción de diámetro de manera focal o difusa respecto al borde óptico. También, la disminución de la neuroretina, un menor grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas, mácula, disminución del campo visual en el plano horizontal en el hemicampo. [6]

La patogenia del glaucoma aún no está clara, se menciona que se halló el gen MYOC en el locus GLC1A, encargado de codificar la miocilina, es una proteína que se encuentra en el músculo ciliar y malla trabecular. En los adultos con glaucoma de ángulo abierto se han localizado entre 3 – 5% de mutaciones de MYOC, lo cual se asocia con una menor secreción de miocilina, por una posible interacción molecular con el fragmento c-terminal, alterando la resistencia al drenaje de humor acuoso de tal forma que varía la regulación de la presión intraocular. El 60% de pacientes con glaucoma de ángulo abierto, ya sea primario o secundario, presenta un incremento de producción del humor acuoso y una menor salida de este [7].

El glaucoma de ángulo abierto, se clasifica según su severidad en: leve: las lesiones en el disco óptico se encuentran bien definidas, además el campo visual se mantiene normal; moderado: el campo visual presenta anomalías en un hemicampo; grave: también presenta lesiones definidas en el disco óptico y además anomalías en ambos hemicampos o también pérdida de los 5 grados de la fijación en al menos uno de estos e indeterminado: no se puede evaluar el campo visual. [8]. Hay otros tipos de glaucoma, por ejemplo, el glaucoma de ángulo cerrado, primario o secundario, relacionado con el ángulo obstruido, lo que imposibilita el drenaje de la cámara anterior. Los menos frecuentes son el glaucoma congénito y el glaucoma de presión intraocular normal.[9]

Los factores de riesgo son los siguientes: edad, en personas mayores de 40 años se presenta con un 2% más de probabilidad y en mayores de 70 años se manifiesta con un 6% más. [10] La presión intraocular, es otro factor importante para la evolución del GAA, su valor límite es de 21 mmHg [11]. Hay otras causas, tales como: los antecedentes familiares de glaucoma y la raza (africana o latino/hispano) siendo también influyentes para el desarrollo del GAA. En la córnea central delgada, se ha encontrado asociación entre la medición de la presión intraocular y el grosor de la córnea central ya que, si es más delgada, la PIO sería más alta que la que fue medida y así no correlacionarse con el daño del GAA [12]. Otro factor es la baja perfusión ocular que provoca alteraciones en el flujo sanguíneo y favorece al daño crónico. Las microvascularizaciones también favorecen al daño y la presión de perfusión diastólica baja que se presenta en diabetes mellitus tipo 2. La miopía se relaciona con un soporte de la esclera más débil en el nervio óptico. Y el sexo, es más frecuente en las mujeres, por su expectativa de vida más larga.

La zona foveal avascular es una zona especializada de la retina en la que hay más fotorreceptores, se localiza en el centro de la mácula que no tiene vasos. [13]. La ausencia de vasos, más la intercalación del tejido retiniano interno, va a aumentar la calidad óptica del pozo foveal al disminuir la expansión de la luz. [14] Se cree que la zona foveal avascular (FAZ) debería ser el foco principal en el análisis de la estructura vascular macular, para que se pueda demostrar la patogénesis del glaucoma. La degeneración o los cambios atróficos de los capilares maculares pueden afectar la forma y el tamaño de la FAZ [15]

El principio de interferometría de Michelson, (Premio Nobel 1911), impulsó la visualización de la mácula, en la que se diferencia el resto de capas de la retina y el epitelio pigmentario de la retina. [16] En el 2001, se presentó la Tomografía de Coherencia Óptica de dominio de tiempo (OCT- DT) que producía imágenes de 15 micras de resolución. En el 2006 la Tomografía de Coherencia Óptica de dominio espectral (OCT- DS) generaba una resolución de 3 a 10 micras y en el 2011 se desarrolla la Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCT-A). Los beneficios que presenta la OCT-A son: no es invasiva, tampoco usa contraste y no tiene efectos adversos. [17]

La OCT-A capta imágenes por la detección de desplazamiento de la sangre en los vasos sanguíneos. Esto se consigue por la suma de múltiples A-scan que constituyen imágenes B-scan de la retina, también genera la imagen volumétrica dada por la colocación de numerosos B-scan obtenidos sucesivamente en la misma ubicación. [17, 18]

Las ondas OCT se distribuyen en muchas bandas estrechas y por medio de distintos algoritmos se correlaciona la extensión de reflectancia en un sólo lugar. Lográndose

observar con gran resolución las tres dimensiones, desde la vascularización retiniana hasta los pequeños vasos. Se pueden evaluar; cuatro capas vasculares: red vascular superficial, red vascular profunda, retina externa y la coriocapilaris [19,20]

La OCT-A es útil para el diagnóstico y control de pacientes con glaucoma, porque de acuerdo a la fisiopatología, la teoría vascular, menciona que existen alteraciones en el flujo sanguíneo de la cabeza del disco óptico. [21] Por lo tanto, se puede localizar la densidad media de los capilares en el disco, así como en el área peripapilar y macular en estos pacientes en comparación con los pacientes sanos. [22] A la vez, su software identifica tres características: área, circunferencia y la circularidad del plexo vascular retiniano superficial. Según reportes, hay una disminución variable de la densidad capilar de acuerdo al lugar y grado de padecimiento en pacientes con glaucoma a diferencia de los pacientes sanos. [23] La región con menor vascularización y de mayor daño es la región peri papilar. [24]

Los diferentes tipos de OCT-A son los siguientes, dependiendo del fabricante: RTVue, evalúa la disminución del grosor en la RNFL, el complejo de las células ganglionares y el grosor macular. Spectralis: evalúa el plexo superficial, profundo, la retina externa y el coriocapilar. Cirrus Angioplex: tiene la facultad de evaluar el grosor de la RNFL peripapilar, el grosor en la RNFL de la cabeza del nervio óptico, los parámetros del nervio óptico, el grosor macular de células ganglionares por último el grosor IPL. AngioVue, tiene un algoritmo de análisis la Angiografía de Correlación de Amplitud de Espectro Dividido (SSADA) con un tiempo de adquisición de imagen en 3 segundos.

En el mercado, actualmente hay varios dispositivos de OCT-A, por ejemplo, Cirrus AngioPlex, es un método no invasivo, seguro, rápido y repetible, que brinda imágenes de gran calidad de retina y capa microvascular de coroides. Esta tecnología tiene una

velocidad de 68,000 A-scan por segundo. Para obtener las imágenes de flujo microvascular se usa el algoritmo complejo de microangiografía OCT, una la información de intensidad de B-scan, tomadas en la misma posición y fase. Los patrones para la exploración de visualización angiográfica son de 3 x 3 y 6 x 6 mm en la retina. Por lo que, la información del flujo de eritrocitos se muestra en la capa profunda de retina como un mapa que se identifica por colores; siendo; rojo: microvasculatura de capa superficial; verde: microvasculatura retiniana profunda; y azul: cualquier vaso en retina externa avascular. También, tiene la opción de visualizar las capas de la retina, coriocapilar y la coroides, por separado. [25, 26]

En otros estudios, se comparó tanto una medición de FAZ de manera automática y manual, llegando a la conclusión que ambas llegan a tener una cercana coincidencia. [27] Por otra parte, se menciona que la manera automatizada de realizar la medición con el algoritmo de Cirrus Angioplex, disminuye el sesgo subjetivo y se obtiene una medición más rápida. [28] De igual forma, el algoritmo usado por Cirrus de manera automática, determinó y delineó en un 22,9% erróneamente lo que constituye el borde de la FAZ siendo más pequeña en comparación con la medición manual. [29] Eventualmente, se evidenció que calculando de manera automática el área foveal avascular es de menor tamaño en paralelo al procedimiento manual. [30]

El swept OCT-A proporciona velocidades de 5 a 10 veces más, equiparando con los equipos actualmente disponibles en el mercado, demostrando una capacidad de escanear 400- kHz y permitiendo una adquisición más rápida de las imágenes, aumentando la resolución y ampliando el campo de visión de 12 x 12 mm. [31]

Swept source (fuente de barrido) del OCT, llamada también interferometría de dominio de frecuencia óptica (OFDI), emplea un interferómetro más una fuente de luz de banda

estrecha midiendo la señal de esta interferencia, que es continua, con el tiempo. [32]

La sensibilidad del OCT depende de la profundidad de la imagen, la muestra y su capacidad. Contiene, una disminución de la amplitud de la señal con un razonable incremento de la profundidad. Una de las ventajas que presenta es la disminución de la sensibilidad en contraste con OCT-SD, la rapidez es aún mayor. Por ello, OCT-SS tiene una mayor velocidad de obtención, por lo que no hay la rejilla del espectrómetro y tiene la posibilidad de una detección equilibrada en dúo. Aunque es muy susceptible a la refracción y proporciona una menor calidad de la señal. [33, 34]

No se han encontrado patrones de diámetros exactos sobre el área foveal, pero si se han hallado que existe un aumento de la zona foveal avascular en pacientes con glaucoma. Un aumento de opacificación de la densidad está asociado a un mayor tamaño de la medida de la zona foveal avascular. No hay muchos datos exactos sobre las medidas del área foveal avascular. [32] Desde un inicio se ha utilizado el procedimiento manual para la medición de la FAZ, pero esto depende mucho del operador, incluso el resultado varía hasta cuando el mismo operador repite la medición.

Histológicamente, el diámetro de la FAZ en pacientes con ojos sanos es aproximadamente de 0.4 a 0.5 mm^2 , utilizando la OCT-A se dio a conocer que el área de la FAZ varía entre 0.250 a 0.474 mm^2 este resultado es influenciado por las características de los participantes del estudio, los tipos de OCT-A, la medición y el análisis de las imágenes. [35, 36]

La OCT-A tendría que ser fundamental para el diagnóstico de pacientes con glaucoma, se evidencia que la zona foveal avascular es más larga y hay una disminución de la densidad de vasos en la mácula. [21] Además de ser una ayuda

diagnóstica, mediante la OCT-A se pueden visualizar las alteraciones en las diferentes estructuras, especialmente en la zona foveal avascular que aún no se manifiestan. Por otra parte, se indica que con estos resultados de la OCT-A se corre el riesgo de tratar innecesariamente a los pacientes ocasionando un mayor costo. [37]

El estudio de Zivkovic M, midió el diámetro de la zona foveal avascular, el área y la densidad de los vasos mediante angiografía por tomografía de coherencia óptica en pacientes con glaucoma de tensión normal y otro grupo de sujetos sano. Encontrando los parámetros vasculares de esta área, velocidad media e índice de resistividad, fueron estadísticamente significativos en el grupo con glaucoma en comparación con los del grupo de control, siendo el primer estudio que encontró asociación entre estas 2 variables, área de la zona foveal avascular y la densidad de los vasos. Podría tener un papel importante en el futuro en diagnóstico de pacientes con glaucoma normotenso, así como en la comprensión de su fisiopatología [37].

De forma similar, el estudio de Choi J, evaluó, mediante angiografía por tomografía de coherencia óptica, las características cuantitativas de la densidad de los vasos maculares y la zona avascular foveal en pacientes con glaucoma respecto a ojos de 52 participantes sanos; obteniendo como resultado un aumento del perímetro y una disminución del índice de circularidad del área avascular foveal en el glaucoma en comparación con los controles [38].

Por último, esta revisión sistemática tuvo como objetivo, encontrar la existencia de cambios en la zona foveal avascular en pacientes con glaucoma comparados con pacientes sanos, es un parámetro para un valor diagnóstico del glaucoma, siendo esta la importancia del estudio. Puesto que, en estudios anteriores el tamaño de la zona foveal avascular tuvo una buena capacidad de diagnóstico para poder diferenciar los ojos glaucomatosos con defecto visual en campo central de ojos sanos [22].

I. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

- ¿Existe cambios del tamaño de la zona foveal avascular en pacientes con glaucoma comparados con pacientes sanos?

II. HIPÓTESIS

- Los pacientes con glaucoma presentan cambios del tamaño de la zona foveal avascular comparados con pacientes sanos

III. OBJETIVOS:

Objetivo General:

- Establecer la existencia de cambios del tamaño de la zona foveal avascular en pacientes con glaucoma comparados con pacientes sanos

Objetivo específico:

- Establecer la existencia de cambios del tamaño de la zona foveal avascular en pacientes con glaucoma y defecto visual central a comparados con pacientes con glaucoma y defecto visual periférico.
- Realizar la búsqueda de información de la asociación de glaucoma y zona foveal avascular en PubMed
- Realizar la búsqueda de información de la asociación de glaucoma y zona foveal avascular en ScienceDirect

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño de investigación

Tipo de estudio:

El presente estudio es una Revisión Sistemática y Metaanálisis.

5.2 Población y Muestra

Población de estudio:

Artículos originales que cumplan los criterios de inclusión y exclusión en los que se relacionen las variables de cambio en el tamaño de la zona foveal avascular en pacientes con glaucoma y pacientes sanos

5.3 Criterios De Selección:

Criterio de inclusión:

- Solo artículos originales
- Antigüedad no mayor a 5 años
- El factor de estudio debe estar presente en los artículos
- Artículos con población adulta (mayores de 18 años)
- Artículos retrospectivos
- Artículo con un tamaño de muestra mínimo de 40 personas
- La variable respuesta debe estar presente en los artículos
- Artículos en español, inglés, francés, portugués
- Artículos que incluyan como evaluación la Angio- OCT

Criterios de exclusión:

- Estudios reporte de casos, serie de casos.

- Estudios en población obstétrica
- Estudios en población pediátrica

5.4 Muestra

Tipo de muestreo:

Muestreo no probabilístico.

Unidad de análisis:

Pacientes con diagnóstico de glaucoma y pacientes sanos.

Unidad de muestreo:

Artículos originales

Tamaño muestral:

No aplica

5.5 Definición operacional de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	INDICE
ÁREA DE ZONA FOVEAL AVASCULAR	Zona a nivel foveal sin la presencia de vasos, mediante la realización del OCT-A, se obtendrá el área avascular foveal en mm ² [31]	Numérica	De razón	Fóvea: área del anillo interno de 1 mm	Valores numéricos del 0 al 1 mm ²
GLAUCOMA	conjunto de procesos en los que una presión intraocular (PIO) elevada produce lesiones que afectan fundamentalmente al nervio óptico, provocando una pérdida de campo visual [2]	Categórica	Nominal	Según resultado de gonioscopía	Si/No
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento [39]	Categórica	De razón (ordinal)	DNI	18-40 41-80
SEXO	Características fenotípicas de femenino y masculino [39]	Categórica	Nominal	Masculino Femenino	Si/ No

5.6 Procedimiento

a. Se presentó una solicitud a Dirección de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego para la inscripción del proyecto de investigación.

b. Se procedió a realizar la búsqueda de los estudios. Dos investigadores independientes realizaron la búsqueda de artículos del 05 al 23 de diciembre del 2020, utilizando una estrategia de búsqueda de artículos relacionados a la pregunta de investigación en seis buscadores (PubMed, Cochrane Library, BVS, OVID, SCIENCE DIRECT, CLINICALKEY). La estrategia de búsqueda fue:

Para MEDLINE:

("glaucoma"[MeSH Terms] OR "glaucoma"[All Fields] OR "glaucomas"[All Fields]) AND (("avascular"[All Fields] OR "avascularity"[All Fields] OR "avascularized"[All Fields]) AND ("foveal"[All Fields] OR "foveally"[All Fields]) AND "ZONE"[All Fields])

Para Ovid:

Database: PPV Journals@Ovid

Search Strategy:

- 1 GLAUCOMA.mp. [mp=title, abstract, full text, caption text] (43508)
- 2 AVASCULAR FOVEAL ZONE.mp. [mp=title, abstract, full text, caption text] (4)
- 3 1 and 2 (2)

Para ClinicalKey:

<https://www.clinicalkey.es/#!/search/glaucoma%2520AND%2520AVASCULAR%2520FOVEAL%2520ZONE/%7B%22facetquery%22:%5B%22pubdate:60M%22,%22+contenttype:JL%22,%22+subjmain:Ophthalmology%22%5D%7D>

5.7 Plan De Análisis De Datos:

ANÁLISIS DE DATOS:

Los datos fueron procesados con el programa de análisis REVMAN 5.4 de Cochrane

ESTADÍSTICA ANALÍTICA:

Para el análisis de datos se utilizó la medida estadística Odds Ratio (OD) por el método de Mantel - Haenszel para las variables dicotómicas y diferencia de medias (DM) para las variables continuas y diferencia de medias estandarizadas para variables en las que se detectó variaciones entre los estudios, todas las herramientas tienen intervalo de confianza de 95%

El sesgo del estudio se evaluó mediante gráficos, utilizando la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de Revman 5.4 de la fundación Cochrane, modificada para su uso la escala "Newcastle Ottawa" para la evaluación de calidad en estudios transversales.

El metaanálisis se realizó utilizando Review Manager Version 5 (Rev Man 5, The Cochrane Collaboration)

ASPECTO ÉTICOS:

La investigación se realizó con el debido respeto al lineamiento ético y moral, que está redactado en las líneas de investigación biomédica, conforme a la ley general de salud (N°26842) y el Código de Ética y deontología del colegio médico del Perú.

Además, la investigación respetó la normativa internacional y nacional que regula la investigación con seres humanos, como la declaración de Helsinki. El artículo 46 de la ley general de salud, de la información obtenida de la investigación, será presentada sin incurrir en el plagio y falsificación.

VI. RESULTADOS:

Selección de Estudios:

Se procedió a la búsqueda de artículos científicos de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión según planteados en los diferentes buscadores como PUBMED, OVID, Cochrane Library, Portal Regional de la BVS, Science Direct y Clinical Key.

Se encontró un total de 272 artículos de los cuales 26 en PUBMED, 2 en OVID, 0 en Cochrane Library 26 en BVS, 155 en Science Direct y por último 63 en Clinical Key.

Se tuvo que proceder a la eliminación de 72 artículos por estar duplicados, quedando 200 artículos que se procedió a ser evaluados según título y resumen. Luego se descartó 7 artículos por ser en población pediátrica, 175 no incluía a la variable glaucoma, 8 no relacionaba la variable zona foveal avascular, 5 asociaron las dos variables de manera que no nos es útil en esta revisión. Seguidamente luego de la eliminación, de los artículos fueron evaluados en texto completo para su elegibilidad. Se halló que 2 de los artículos no contaban con los datos completos. En final, se selecciona 3 artículos para el análisis cualitativo y cuantitativo. Todo este proceso es según diagrama PRISMA (Diagrama N°1).

Los pacientes participantes de los cinco artículos seleccionados sumaron un total de 419 siendo 280 pacientes con diagnóstico de glaucoma y 139 pacientes sanos. Se analizó la variable del área de zona foveal avascular de los tres estudios incluidos, variables continuas la diferencia de medias (MD) y diferencia de medias estandarizadas. Los artículos fueron de estudios observacionales, retrospectivos y transversales en los cuales se compara el tamaño del área de la zona foveal avascular en pacientes con glaucoma comparados con pacientes sanos.

Se utilizó NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE que es adaptado para estudios transversales que evalúan selección, comparación y resultado. (ANEXO 1)

En la Tabla N° 1 se colocan los datos como nombre del estudio autor, doi, año, diseño, número total de pacientes, número de pacientes con glaucoma, número de pacientes sanos, área de la zona foveal avascular en pacientes con glaucoma, área de zona foveal avascular en pacientes sanos.

SESGO:

Se utilizó NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (adapted for cross sectional studies) que es adaptado para estudios transversales que evalúa selección, comparación y resultado. Se utilizó el software de Review Manager 5.4.1. En los Diagramas N°2 y Diagrama N°3 se muestra los resultados.

VARIABLES:

Se analizó la variable del área de la zona foveal avascular de los tres estudios incluidos, variables continuas la diferencia de medias (MD) y diferencia de medias estandarizadas. Se usó el software de Review Manager 5.4.1 para evaluarlo.

Diagrama N°1: Flujo PRISMA de la selección de artículos sobre cambios en el tamaño de la zona foveal avascular en pacientes con diagnóstico de glaucoma comparados con pacientes sanos.

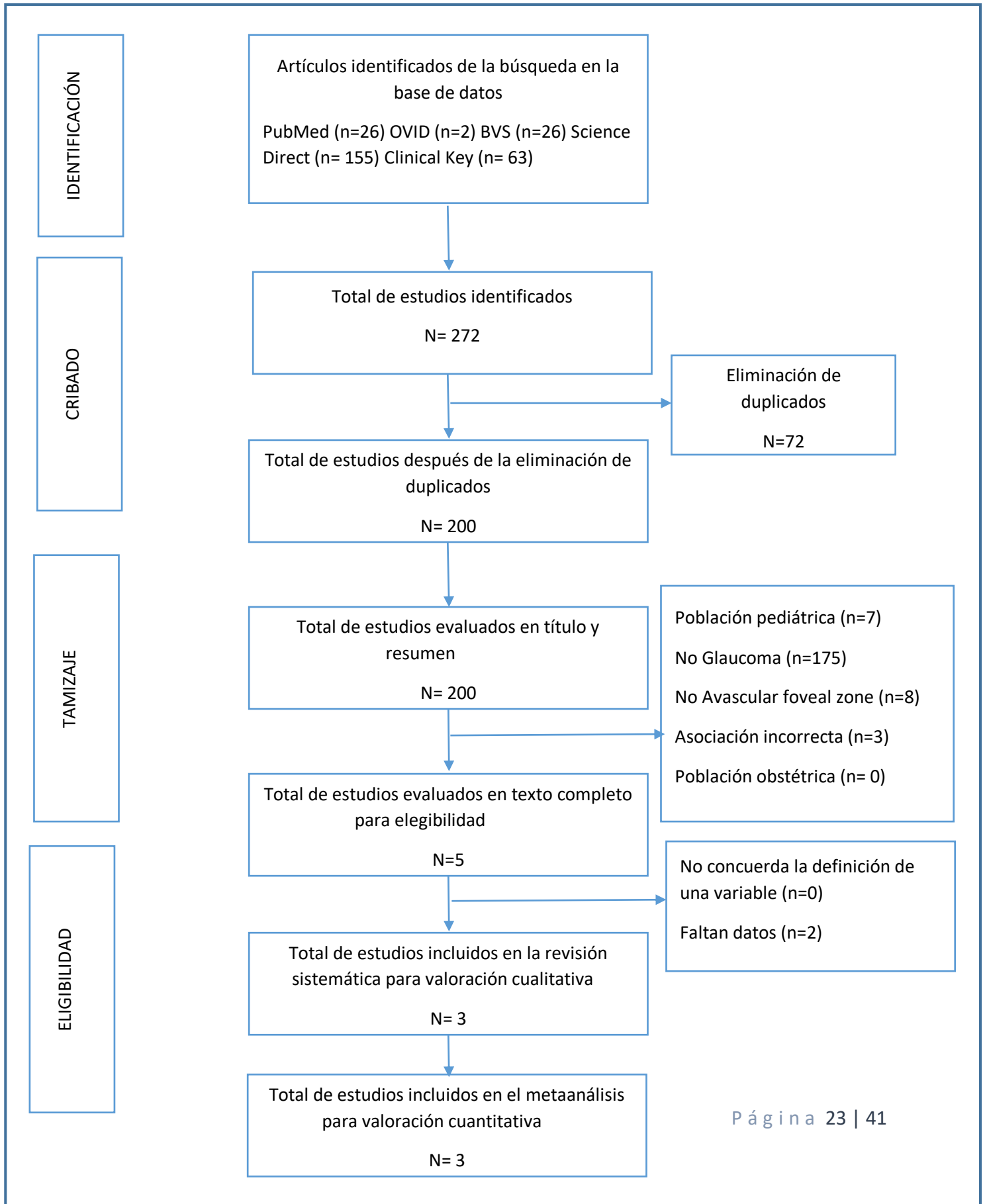


Tabla N°01: Datos de los artículos incluidos en el metaanálisis

Autor	DOI	Año	Diseño de estudio	Número de pacientes analizados	Número de pacientes sanos	Número de pacientes con glaucoma	Área de zona foveal avascular en sanos (mm ²)	Área de zona foveal avascular en pacientes con glaucoma(mm ²)
Claudia Lommatzsch	https://doi.org/10.1055/a-1080-2900	2020	Transversal	128	54	74	0.27	0.28
Junki Kwon	https://doi.org/10.1167/iovs.18-24168	2018	Transversal	166	40	126	0.383	0.431
Junki Kwon	DOI:10.1097/IJG.0000000000000800	2017	Transversal	125	45	80	0.33	0.395
				419	139	280		

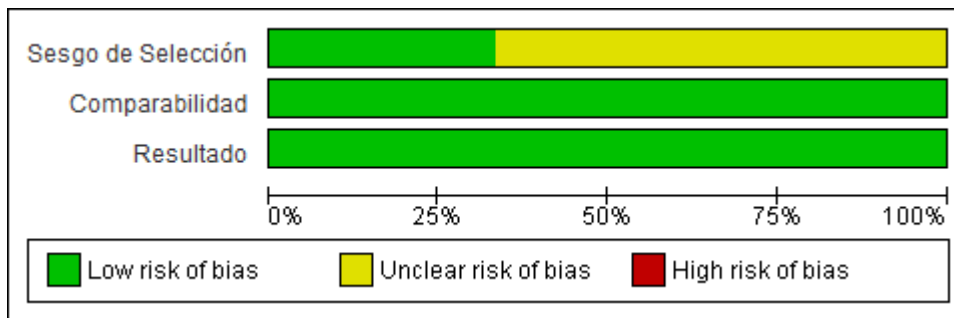


Diagrama N° 2: Sesgo en porcentaje de los estudios incluidos.

	Sesgo de Selección	Comparabilidad	Resultado
Claudia Lommatzsch 2020	?	+	+
Kwon 2017	+	+	+
Kwon 2018	?	+	+

Diagrama N° 3: Sesgo de los estudios incluidos.

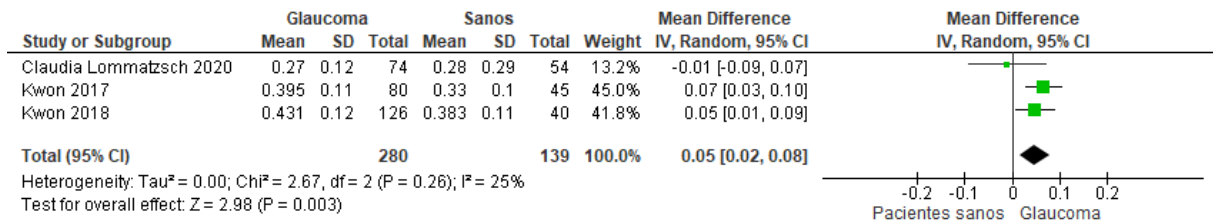


Diagrama N°4: Pacientes con glaucoma vs pacientes sanos, aumento de tamaño en la zona foveal avascular.

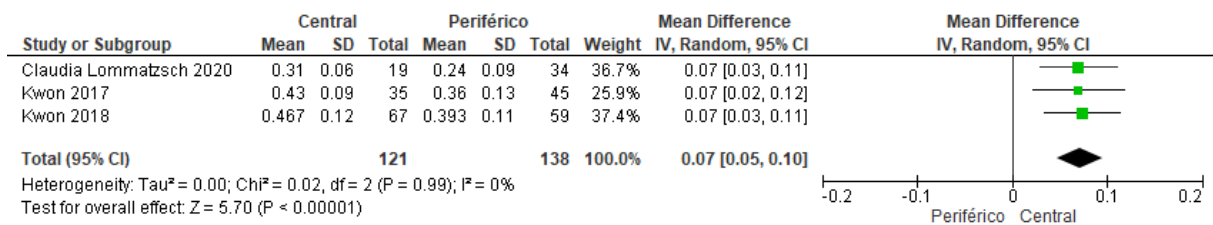


Diagrama N°5: Pacientes con glaucoma y defecto del campo visual central vs pacientes con glaucoma y defecto del campo visual periférico aumento de tamaño en la zona foveal avascular.

VII. DISCUSIÓN:

Existe evidencia de que la morfología del área foveal avascular está relacionada con muchas afecciones patológicas del globo ocular; se ha demostrado que su tamaño y regularidad sirven para el diagnóstico y pronóstico en enfermedades retinianas como retinopatía diabética y oclusión de las venas retinianas. En el glaucoma, las alteraciones microcirculatorias del área perifoveal se correlacionan con la pérdida de agudeza visual en el área central. Asociándose a la presencia de defecto central de agudeza visual, suponiendo que la pérdida focal de la red capilar parafoveal puede alterar la forma y el tamaño del área foveal avascular en el glaucoma [37,40]

En el presente metaanálisis se pudo observar que existen pocas investigaciones que evalúen la variación del tamaño de la zona foveal avascular entre pacientes con o sin glaucoma; las 3 publicaciones encontradas corresponden todas a estudios transversales, con tamaño muestral reducido; en todos los casos son publicaciones recientes, de los últimos 5 años y al realizar la valoración del riesgo de sesgo; solo 2 de ellas presentan un riesgo indeterminado de sesgo, en el criterio de selección. Los mismos estudios refieren haber realizado de manera protocolar medidas de 3 x 3 mm² con la OCT-A. El factor edad, es relativamente proporcional al tamaño de la FAZ. Además, en los trabajos encontrados refieren realizar una medición manual. Esto se debe considerar para posibles nuevas investigaciones. [41]

El estudio de Lommatzsch C. en Alemania del año 2020, evaluaron 128 ojos en total de los cuales 74 tenían diagnóstico de glaucoma y 54 eran de pacientes sanos, además de la zona avascular foveal, al perímetro e índice de circularidad y densidad de vasos circundantes, en ojos glaucomatosos comparados con ojos sanos, con subdivisión adicional en defectos del campo visual en diferentes ubicaciones, central

(19 ojos) y periférico (34 ojos) ; concluyendo, el área foveal avascular es mayor en pacientes con glaucoma y defecto del campo visual central y la densidad vascular está disminuida en el área de la fovea [42].

El estudio de Kwon J, en China en el 2018, evaluó 166 ojos en total, 126 ojos con diagnóstico de glaucoma y 40 ojos de pacientes sanos. Mediante angiografía por tomografía de coherencia óptica valoró la relación entre el tamaño de la zona foveal avascular, área, perímetro con la densidad vascular en varias regiones de la retina, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto y un grupo control de pacientes sanos. Además de la asociación evaluada, en el estudio está presente el denominador común: el perímetro y el índice de circularidad, lo cual puede reflejar también el estado de perfusión vascular de la mácula como pérdida focal de la red capilar parafoveal, que incluso puede ocurrir antes del aumento de tamaño de la zona foveal avascular en la enfermedad avanzada. La disminución de la densidad vascular medida en la fovea corresponde al plexo capilar superficial ubicado en la capa de células ganglionares. Por otro lado, la densidad vascular medida en la región parafoveal es el capilar peripapilar radial y el plexo capilar superficial que se encuentra entre la capa de células ganglionares y capa plexiforme interna. Los déficits vasculares, estructurales, funcionales y daño microvascular perifoveal están espacialmente correlacionados a través de varias ubicaciones retinianas. Opuesto a ello, el cambio sutil de la red vascular parafoveal puede hacer que el contorno de la zona foveal avascular sea más irregular. Resultando, en la disminución del índice de circularidad en la etapa temprana de la enfermedad, ya que solo hay una capa única de soporte vascular en esta zona. Por ello, el análisis de estos parámetros vasculares cobra importancia en términos de diagnóstico y pronóstico en pacientes con glaucoma. Concluyendo que el tamaño de la zona foveal avascular puede ser un biomarcador

potencial que representa el estado de células ganglionares retinianas y de la función visual central en pacientes con glaucoma [43, 44]

Finalmente, el estudio de Kwon J. en China en el 2017, evaluó 125 ojos en total, siendo 45 de pacientes sanos, 45 con glaucoma y defecto de campo visual periférico y 35 con glaucoma y defecto del campo visual central. Estimó la capacidad diagnóstica de los parámetros de la zona foveal avascular para diferenciar ojos glaucomatosos con defectos del campo visual (central o periférico) de los pacientes sanos; identificando al área foveal avascular, su perímetro y su circularidad fueron mejores potenciales biomarcadores de diagnóstico para detectar pacientes con glaucoma [44].

En el forest plot, es un gráfico en el cual se muestran los resultados de cada estudio y el resumen estadístico, se observa los 3 artículos seleccionados. El estimado global, que resume estadísticamente los estudios, está representado por un rombo, este no está cruzando la “línea de no efecto” por lo que se puede decir que existe un aumento de tamaño de la zona foveal avascular en pacientes con glaucoma comparado con pacientes sanos, es estadísticamente significativo. Otra manera de verificar la significancia estadística es viendo el test de overall effect, nos da un valor de p que es < 0.05 .

El siguiente gráfico de forest plot, pacientes con glaucoma y defecto del campo visual central y con defecto campo visual periférico, el estimado global indica que es estadísticamente significativo, se puede decir que es mayor el tamaño de la zona foveal avascular en pacientes con glaucoma y defecto del campo visual central.

CONCLUSIONES:

1. En la revisión sistemática realizada se encontró que existen diferencias significativas, por lo que si hay un aumento en el tamaño de la zona foveal avascular en pacientes con diagnóstico de glaucoma comparados con pacientes sanos.
2. Hay mayor tamaño de la zona foveal avascular en pacientes con glaucoma y defecto visual central comparados con pacientes con glaucoma y defecto visual periférico.
3. Las investigaciones incluidas en el presente metaanálisis correspondieron todas al diseño transversal, con tamaños muestrales reducidos y con un nivel de sesgo mínimo solo en el parámetro de selección.
4. Además de las diferencias observadas respecto al tamaño de la zona foveal avascular entre pacientes con diagnóstico de glaucoma y pacientes sanos; también se identificaron como significativas las diferencias para otros parámetros como el perímetro y la circularidad.

SUGERENCIAS:

1.- Los hallazgos descritos debieran ser considerados como sustento al momento de diseñar estrategias orientadas a mejorar la capacidad diagnóstica del glaucoma, así como el pronóstico de su evolución para orientar las estrategias terapéuticas

2.- Nuevos estudios, prospectivos, multicéntricos y con mayor tamaño muestral deberían ser llevadas a cabo, para corroborar de manera definitiva la asociación entre tamaño de zona foveal avascular y glaucoma.

3.- Es pertinente emprender estudios observacionales con la finalidad de identificar otras características de la zona foveal avascular y glaucoma como el perímetro y la circularidad.

LIMITACIONES:

Se encontró la limitación de no existir muchos artículos originales que asocien las variables que buscábamos.

Al comparar las diferentes medidas no todos contaban con los mismos parámetros, pero nos guiamos de la MD.

Se encontró limitaciones al a veces no tener acceso gratuito a los diferentes artículos en los cuales se envió un e-mail al autor para la petición o directamente comprar online.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Quigley H.A. and A.T. Broman, The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*, 2006. 90(3): p. 262-7.
2. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, et al. Los Angeles Latino eye study group. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: The Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology*. 2004;111:1439-1448.
3. Stein JD, Kim DS, Niziol LM, et al. Differences in rates of glaucoma among Asian Americans and other racial groups, and among various Asian ethnic groups. *Ophthalmology*. 2011;118:1031-1037.
4. Križaj D. What is glaucoma? 2019 May 30. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center.
5. Xu L, Wang X, Wu M. Topical medication instillation techniques for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(2):CD010520. PubMed PMID: 28218404
6. Gedde, S. J., Vinod, K., Wright, M. M., Muir, K. W., Lind, J. T., Chen, P. P., ... & Mansberger, S. L. (2021). Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern®. *Ophthalmology*, 128(1), P71-P150.
7. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet*. 2017;390(10108):2183-93.
8. AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY , Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern, June 2020
9. Liu B, McNally S, Kilpatrick JI, Jarvis SP, O'Brien CJ. Aging and ocular tissue stiffness in glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(1):56-74.
- 10.. Shahlaee, A., Pefkianaki, M., Hsu, J., & Ho, A. C. Measurement of Foveal Avascular Zone Dimensions and its Reliability in Healthy Eyes Using Optical

- Coherence Tomography Angiography. American Journal of Ophthalmology, (2016) 161, 50–55.e1.
11. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, et al. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. Am J Ophthalmol. 2006;141:868-875.)
 12. Balaratnasingam, C., Inoue, M., Ahn, S., McCann, J., Dhrami-Gavazi, E., Yannuzzi, L. A., & Freund, K. B. Visual Acuity Is Correlated with the Area of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. Ophthalmology, (2016). 123(11), 2352–2367.
 13. Chui, T. Y. P., Zhong, Z., Song, H., & Burns, S. A. Foveal Avascular Zone and Its Relationship to Foveal Pit Shape. Optometry and Vision Science, (2012). 89(5), 602–610.
 14. Mammo, Z., Balaratnasingam, C., Yu, P., et al., Quantitative noninvasive angiography of the fovea centralis using speckle variance optical coherence tomography. 2015
 15. Dr. Carlos Orduna, Angio OCT, la nueva técnica para el diagnóstico oftalmológico, 15 dic 2018, Disponible en <https://drusasmaculares.com/angio-oct-la-nueva-tecnica-para-el-diagnostico-oftalmologico/#faqg>
 16. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). Int J Retin Vit. 2015;1(1):5
 17. Vallejo E., Gomez HF, Martinez LC. Angiografía por tomografía de coherencia óptica: una nueva herramienta diagnóstica. Rev SCO. 2018;51 (1):63-71
 18. Chalam K, Sambhav K. Optical coherence tomography Angiography in retinal diseases. J Ophthalmic Vis Res. 2016;11(1):84–92

19. Schachat, Andrew P. MD, Michael D. Abramoff, CAPÍTULO Image Processing, Editor-In-Chief ANDREW P. SCHACHAT MD Vice Chairman, Cole Eye Institute, Ryan's Retina, Sixth Edition, USA, Elsevier Health Sciences, 8, 196-223
20. Mesa, E. V., Goyeneche, H. F. G., & Malo, L. C. M. "Angiografía por tomografía de coherencia óptica: una nueva herramienta diagnóstica". Revista Sociedad Colombiana de Oftalmología, (2018) Vol 51(1), 63-71.
21. Wylęgała A, Teper S, Dobrowolski D, Wylęgała E. Optical coherence angiography: A review. Medicine. 2016;95(41):e4907
22. Mammo Z, Heisler M, Balaratnasingam C, Lee S, Yu DY, Mackenzie P, et al. Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography of Radial Peripapillary Capillaries in Glaucoma, Glaucoma Suspect, and Normal Eyes. Am J Ophthalmol. 2016; 170:41–9.
23. Ahmad SS. Controversies in the vascular theory of glaucomatous optic nerve degeneration. Taiwan J Ophthalmol. 2016;6(4):182–6
24. Akil H, Huang AS, Francis BA, Sadda SR, Chopra V. Retinal vessel density from optical coherence tomography angiography to differentiate early glaucoma, pre-perimetric glaucoma and normal eyes. PLoS One. 2017;12(2):e0170476.
25. NATIONAL GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF GLAUCOMA IN KENYA
26. Bandello F, Souied EH, Querques G (eds): OCT Angiography in Retinal and Macular Diseases. Dev Ophthalmol. Basel, Karger, 2016, vol 56, pp 18–29
27. Reif R, Baran U, Wang RK: Motion artifact and background noise suppression on optical microangiography frames using a naive Bayes mask. Appl Opt 2014; 53: 4164–4171.

28. Enders C, Baeurle F, Lang GE, Dreyhaupt J, Trick S, Lang GK, Werner JU. Evaluation der automatisierten Messung von ischämischen Veränderungen der Makula bei diabetischer Makulopathie [Comparison Between Automated and Manual Measurement of Foveal Avascular Zone Retinopathy in Optical Coherence Tomography]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2019 Dec;236(12):1445-1450.
29. Magrath GN, Say EAT, Sioufi K, Ferenczy S, Samara WA, Shields CL. Variability in foveal avascular zone and capillary density using optical coherence tomography angiography machines in healthy eyes. *Retina.* 2017; 37(11): 2102–2111.
30. Lin, A., Fang, D., Li, C. et al. Reliability of foveal avascular zone metrics automatically measured by Cirrus optical coherence tomography angiography in healthy subjects. *Int Ophthalmol* 40, 763–773 (2020).
31. Choi W, Moulton E. M, Waheed N. K, Adhi M, Lee B, Lu C. D, de Carlo T. E, Jayaraman V, Rosenfeld P. J, Duker J. S, and Fujimoto J. G. Ultrahigh-Speed, Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography in Nonexudative Age-Related Macular Degeneration with Geographic Atrophy. *Ophthalmology.* 2015 122(12):2532-44
32. Chinn, S. R., Swanson, E. A., & Fujimoto, J. G. Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source. *Optics letters,* (1997) 22(5), 340-342
33. Potsaid, B., Baumann, B., Huang, D., Barry, S., Cable, A. E., Schuman, J. S., Fujimoto, J. G., “Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second”. *Optics Express,* (2010) 18(19), 20029–20048

34. W. Wieser, B. R. Biedermann, T. Klein, C. M. Eigenwillig, and R. Huber, "Multi-megahertz OCT: High quality 3D imaging at 20 million A-scans and 4.5 GVoxels per second", *Opt. Express*, (2010), vol. 18, no. 14, pp. 14685–14704.
35. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. *Histología del ojo humano: un atlas y un libro de texto*. Filadelfia, Pensilvania: Saunders; 1971
36. Zhang, J., Tang, F. Y., Cheung, C., Chen, X., & Chen, H. (2020). Different effect of media opacity on automated and manual measurement of foveal avascular zone of optical coherence tomography angiographies. *British Journal of Ophthalmology*, *bjophthalmol*–2019–315780.
37. Zivkovic M, Dayanir V, Kocaturk T et al. Zona avascular foveal en glaucoma condiciones normales de tensión medido por angiografía por tomografía de coherencia óptica. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 3079141
38. Choi J. Quantitative optical coherence tomography angiography of macular vascular structure and foveal avascular zone in glaucoma *PLoS ONE* 2017U; 12(9):e0184948.
39. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: Diccionario de la lengua española, 23.^a ed., [versión 23.3 en línea]. <https://dle.rae.es>.
40. Kwon J. Glaucoma Diagnostic Capabilities of Foveal Avascular Zone Parameters Using Optical Coherence Tomography Angiography According to Visual Field Defect Location *Journal of Glaucoma* 2017; 26(12):1.
41. Carrasco, O. D., González, R. A., Pestano, M. A., Rodríguez, R. D., & Hernández, M. A. G. (2018). Buscando el tamaño de la Zona Avascular Foveal mediante Angio OCT. *Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología*, (29), 49-52.

42. Lommatzsch C. Does the Foveal Avascular Zone Change in Glaucoma?] Klin Monbl Augenheilkd . 2020 Jul;237(7):879-888.
43. Junki Kwon, Jaewan Choi, Joong Won Shin, Jiyun Lee, Michael S. Kook; Un estudio de angiografía por tomografía de coherencia óptica de la relación entre el tamaño de la zona avascular foveal y la densidad de los vasos retinianos. Invest. Ophthalmol. Vis. ciencia 2018;59(10):4143-4153.
44. Kwon J. Glaucoma Diagnostic Capabilities of Foveal Avascular Zone Parameters Using Optical Coherence Tomography Angiography According to Visual Field Defect Location Journal of Glaucoma 2017; 26(12):1.

ANEXO 1:

S1 Text

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (adapted for cross sectional studies)

Selection: (Maximum 5 stars)

- 1) Representativeness of the sample:
 - a) Truly representative of the average in the target population. * (all subjects or random sampling)
 - b) Somewhat representative of the average in the target population. * (non-random sampling)
 - c) Selected group of users.
 - d) No description of the sampling strategy.
- 2) Sample size:
 - a) Justified and satisfactory. *
 - b) Not justified.
- 3) Non-respondents:
 - a) Comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory. *
 - b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory.
 - c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders.
- 4) Ascertainment of the exposure (risk factor):
 - a) Validated measurement tool. **
 - b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described.*
 - c) No description of the measurement tool.

Comparability: (Maximum 2 stars)

- 1) The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled.
 - a) The study controls for the most important factor (select one). *
 - b) The study control for any additional factor. *

Outcome: (Maximum 3 stars)

- 1) Assessment of the outcome:
 - a) Independent blind assessment. **
 - b) Record linkage. **
 - c) Self report. *
 - d) No description.
- 2) Statistical test:
 - a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value). *
 - b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.

This scale has been adapted from the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for cohort studies to perform a quality assessment of cross-sectional studies for the systematic review, “Are Healthcare Workers’ Intentions to Vaccinate Related to their Knowledge, Beliefs and Attitudes? A Systematic Review”.

We have not selected one factor that is the most important for comparability, because the variables are not the same in each study. Thus, the principal factor should be identified for each study.

In our scale, we have specifically assigned one star for self-reported outcomes, because our study measures the intention to vaccinate. Two stars are given to the studies that assess the outcome with independent blind observers or with vaccination records, because these methods measure the practice of vaccination, which is the result of true intention.