

## Densidad vascular macular y peripapilar medida con angiografía por tomografía de coherencia óptica en glaucoma preperimétrico, hipertensos oculares y ojos normales

### *Macular and peripapillary vessel density measured by optical coherence tomography angiography in preperimetric glaucoma, ocular hypertenses and normal eyes*

Patzy Y. Vásquez-Alania<sup>1\*</sup>, Curt Hartleben-Matkin<sup>1</sup>, Verónica Rodríguez-Carrillo<sup>1</sup>, Crissth P. González-Álvarez<sup>2</sup>, José F. Noriega-Cerdán<sup>3</sup> y Dannyta Trujillo-Cadillo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana, Ciudad de México, México; <sup>2</sup>Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú;

<sup>3</sup>Instituto Nacional de Oftalmología Dr. Francisco Contreras Campos, Lima, Perú

#### Resumen

**Introducción:** El objetivo del estudio fue comparar la densidad vascular (DV) peripapilar y macular medidos con la angiografía por tomografía óptica (OCTA) entre pacientes con glaucoma preperimétrico (GP), hipertensión ocular (HTO) y sanos.

**Material y métodos:** Estudio transversal, de cohorte, observacional y prospectivo. Se incluyeron 90 ojos de 90 pacientes divididos en: 30 con GP, 30 con HTO y 30 sanos; durante octubre del 2020 hasta enero 2021. Se usó la OCTA de fuente de barrido (SS-DRI OCT; Triton, Topcon, Japón). **Resultados:** Encontramos diferencia estadísticamente significativa en la DV macular entre los 3 grupos (ANOVA  $p < 0.001$ ), pero no en la DV peripapilar (ANOVA  $p = 0.081$ ). En el análisis por cuadrantes de la DV macular y peripapilar, hallamos diferencias estadísticamente significativas en todos, excepto en el cuadrante temporal (ANOVA  $p = 0.449$ ) y nasal (ANOVA  $p = 0.532$ ) respectivamente. Todos los espesores de la capa de bras nerviosas retinianas (CFNR), se redujeron significativamente en los cuadrantes temporal (ANOVA,  $p = 0.001$ ) e inferior (ANOVA  $p = 0.011$ ). Al correlacionar la CFNR y su correspondiente DV macular y peripapilar, no fue significativa en ninguno de los cuadrantes del grupo GP. **Conclusiones:** La OCTA es una tecnología prometedora que permite la visualización no invasiva de los vasos capilares peripapilares y retinianos. Existe una diferencia significativa en la densidad vascular promedio y por sectores entre los pacientes con GP, HTO y sanos. Aún no es claro si el daño estructural antecede al daño vascular.

**Palabras clave:** Angiografía por tomografía de coherencia óptica. Glaucoma preperimétrico. Hipertensión ocular.

#### Abstract

**Introduction:** The aim of the study was to compare peripapillary and macular vascular density (VD) measured with optical computed tomography angiography (OCTA) between patients with preperimetric glaucoma (GP), ocular hypertension (OHT) and healthy. **Material and methods:** Cross-sectional, cohort, observational and prospective study. 90 eyes of 90 patients were included, divided into: 30 with GP, 30 with HTO and 30 healthy; during October 2020 to January 2021. Scanning source OCTA

#### \*Correspondencia:

Patzy Y. Vasquez-Alania

E-mail: patzy5283@gmail.com

0187-4519 / © 2022 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 14-02-2022

Fecha de aceptación: 07-09-2022

DOI: 10.24875/RMO.M22000233

Disponible en internet: 28-09-2022

Rev Mex Oftalmol. 2020;96(5):220-226

[www.rmo.com.mx](http://www.rmo.com.mx)

(SS-DRI OCT, Triton, Topcon, Japan) was used. **Results:** We found a statistically significant difference in the macular DV between the 3 groups (ANOVA  $p < 0.001$ ), but not in the peripapillary DV (ANOVA  $p = 0.081$ ). In the analysis by quadrants of the macular and peripapillary DV, we found statistically significant differences in all, except in the quadrant temporal (ANOVA  $p = 0.449$ ) and nasal (ANOVA  $p = 0.532$ ) respectively. All retinal nerve fiber layer (RNFL) thicknesses were significantly reduced in the temporal (ANOVA,  $p = 0.001$ ) and inferior (ANOVA  $p = 0.011$ ) quadrants. When correlating RNFL and its corresponding macular and peripapillary DV, it was not significant in any of the quadrants of the GP group. **Conclusions:** OCTA is a promising technology that allows non-invasive visualization of peripapillary and retinal capillaries. There is a difference significant in the average vascular density and by sectors among patients with GP, HTO and healthy. It is not yet clear whether structural damage precedes vascular damage.

**Keywords:** Optical coherence tomography angiography. Preperimetric glaucoma. Ocular hypertension.

## Introducción

El glaucoma es la primera causa de ceguera irreversible en el mundo, caracterizada por el deterioro progresivo y la pérdida de células ganglionares y de axones de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR)<sup>1</sup>. Esta neuropatía es compleja y multifactorial, e involucra pérdida de tejido neuronal, activación de células gliales, remodelación de tejido y cambios en el flujo sanguíneo<sup>2</sup>. Aunque la presión intraocular (PIO) elevada es un factor importante para la muerte de células ganglionares y el daño en el nervio óptico, reducir la PIO no siempre previene la progresión de la enfermedad. Existe gran evidencia de que los factores vasculares y la reducción del flujo sanguíneo ocular desempeñan un papel importante en la patogénesis de la neuropatía óptica asociada al glaucoma<sup>3</sup>.

Para evaluar el flujo sanguíneo ocular se han desarrollado varios dispositivos y técnicas, tales como la imagen Doppler color, la flurometría láser Doppler, el analizador de vasos retinianos y la angiografía fluoresceína<sup>4,5</sup>. Sin embargo, estas técnicas tienen una capacidad limitada para proporcionar información sobre estructuras vasculares debido a su alta variabilidad y su naturaleza invasiva.

La angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A) es una tecnología de imagen de la vascular retiniana que explota un nuevo algoritmo para generar imágenes de alta resolución y cuantificar la densidad de vasos y el flujo sanguíneo coroideo y retiniano<sup>6-9</sup>. Las excelentes repetibilidad y reproducibilidad de este método se han reportado en muchos estudios<sup>10-14</sup>. Existe una alta correlación entre la densidad capilar peripapilar radial y el grosor de la CFNR<sup>15</sup>, y de hecho, la medida de la densidad de los vasos de la cabeza del nervio óptico mediante OCT-A tiene similar eficacia diagnóstica que el grosor de la CFNR<sup>16</sup>. Asimismo, un estudio ha demostrado que la baja perfusión de la cabeza del nervio óptico está relacionada con una

disminución del complejo de células ganglionares maculares<sup>17</sup>.

El glaucoma preperimétrico se ha definido como aquellos ojos que presentan cambios en la cabeza del nervio óptico, tales como adelgazamiento localizado en el anillo, agrandamiento de la copa (relación copa/disco vertical  $> 0.7$ ), asimetría de la copa  $> 0.2$  sin alteraciones en el campo visual y PIO  $> 21$  mmHg<sup>18</sup>.

Jia et al.<sup>19</sup> hallaron una disminución de la densidad vascular y de los índices de flujo de la cabeza del nervio óptico y la retina peripapilar en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, preperimétrico y perimétrico, en comparación con controles sanos. Desde entonces, muchos estudios han confirmado este hallazgo, pero aún no se sabe si es una relación causal o es secundario a la muerte celular<sup>6,10,19,20</sup>.

Por otro lado, la hipertensión ocular (HTO) se define como una PIO  $> 21$  mmHg sin daño glaucomatoso del nervio óptico ni pérdida de campo visual<sup>21</sup>. Estudios previos muestran que la OCT-A puede usarse para valorar los cambios microvasculares en presencia de HTO. La reducción de los parámetros de OCT-A se han reportado en ojos con HTO, lo cual demuestra un defecto en el flujo sanguíneo ocular en dichos ojos<sup>22,23</sup>.

Dado que el glaucoma es una enfermedad degenerativa del nervio óptico que se presenta al médico en varias etapas, estos cambios iniciales en la retina y el nervio óptico son a menudo asintomáticos e indetectables con las pruebas de diagnóstico convencionales<sup>24</sup>. Debido a que muchos pacientes se presentan en las primeras etapas de la enfermedad, es importantísimo detectar los cambios tempranos para detener, retrasar o limitar la progresión. Actualmente encontramos pocos reportes en la literatura sobre las diferencias mediante OCT-A entre las primeras fases del glaucoma, y además desconocemos si en la HTO existen cambios en la densidad vascular macular (DVM) y la densidad vascular peripapilar (DVP). Por ello, el propósito de este estudio fue comparar la medida de la

DVM y la DVP mediante OCT-A entre pacientes con glaucoma preperimétrico, con hipertensión ocular y sujetos normales.

## Método

Se realizó un estudio transversal, de cohorte observacional, prospectivo, en 90 ojos de 90 pacientes con glaucoma preperimétrico, hipertensión ocular y sanos, que acudieron al servicio de glaucoma de la Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana de octubre de 2020 a enero de 2021, y que cumplieron los criterios de inclusión general: edad  $\geq 18$  años y  $< 80$  años, agudeza visual mejor corregida  $\geq 0.3$  logmar, gonioscopia con ángulos abiertos (Shaffer  $> II$ ) y errores refractivos entre  $-3$  y  $+3$  dioptras (D); además de los criterios de inclusión para cada grupo: glaucoma preperimétrico, defectos localizados de capa de fibras nerviosas en OCT y resultado de test de campo visual normal (definido como patrón de desviación estandar dentro del 95%, test de hemicampo de glaucoma normal, usando el *Swedish Interactive Threshold Algorithm* (SITA) estrategia estandar 24-2, test confiables con falsos positivos  $< 15\%$ , falsos negativos y pérdidas de fijación  $< 33\%$ ). Hipertensión ocular: PIO  $> 21$  mmHg, CFNR dentro del 95% de los límites normales en la OCT, resultado de test de campo visual normal. Ojos sanos: apariencia normal del disco óptico, anillo neurorretinal intacto, CFNR dentro del 95% de los límites normales en la OCT, PIO  $\leq 21$  mmHg y resultado de test de campo visual normal. Se excluyeron los pacientes con cirugía intraocular previa, neuropatía óptica no glaucomatosa, enfermedades oculares o sistémicas que causen defectos en la perimetría o en la OCT, embarazo o incapacidad para realizar un campo visual.

Todos los sujetos fueron sometidos a una exploración oftalmológica completa (agudeza visual, refracción, biomicroscopía, tonometría de aplanación de Goldmann, gonioscopia y fundoscopía) por un mismo examinador. Posteriormente se realizaron la perimetría automatizada estandar (Humphrey Field Analyzer II, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), la OCT y la OCT-A de fuente de barido (SS- OCT, Triton, Topcon, Japón). El equipo realizó una medición 3D en un área de  $12 \times 9$  mm de la superficie del nervio óptico y el área macular. Se estudiaron las siguientes variables: edad, sexo, agudeza visual, CFNR y densidad de los vasos peripapilar como el porcentaje de área ocupada por estos en diferentes segmentos de los  $360^\circ$  del análisis. Se registraron también la desviación media y

el índice de campo visual visual. Se estimó un tamaño de muestra de 30 ojos en cada grupo<sup>25</sup>.

## Análisis estadístico

Se usó el paquete SPSS Statistics 21.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Las variables numéricas se expresaron como media y desviación estandar.

Se obtuvieron medidas de tendencia central de la muestra para variables cuantitativas de la densidad vascular reportada en porcentajes. La normalidad de los datos se determinó utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar los resultados arrojados en los diferentes grupos se utilizó una prueba de ANOVA, ya que los resultados fueron paramétricos. Con respecto a la correlación, se utilizó el método de Pearson porque se encontró una distribución normal. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

## Consideraciones éticas

Este estudio contó con la aprobación del Comité de Investigación y Ética del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana IAP, y asimismo se cumplieron las consideraciones éticas vigentes para la investigación en humanos, como los principios de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes antes de su inclusión en el estudio.

## Resultados

Se incluyeron 90 ojos de 90 pacientes, de los cuales 30 ojos tenían diagnóstico de glaucoma preperimétrico, 30 ojos HTO y 30 eran ojos sanos. El 66% fueron de sexo femenino. La edad promedio fue de 61.9 años. Las características demográficas y clínicas se muestran en la [tabla 1](#).

No hubo diferencias significativas en cuanto a edad ni agudeza visual entre los tres grupos ( $p < 0.05$ ).

## Densidad vascular peripapilar

Se realizó la valoración de la DVP y la DVM por segmentación automática de la OCT-A en los tres grupos ([Tabla 2](#)). Se encontró una DVM promedio de  $47.37 \pm 2.07$  en los tres grupos, mientras que la DVP promedio fue de  $54.94 \pm 3.34$ . Existe una diferencia estadísticamente significativa en la DVM entre los tres grupos (ANOVA,  $p < 0.001$ ), pero no encontramos diferencia en la DVP (ANOVA,  $p = 0.081$ ).

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de la población (n = 90)

Característica demográficas	n
Edad (años)	
Media ± DE	61.6 ± 11
Mínimo	31
Máximo	79
Sexo	
Femenino	59 (66%)
Masculino	31 (34%)
Características clínicas	n
Agudeza visual	
Media LogMar	0.10
DE	0.11
Mínimo	0.00
Máximo	0.30

DE: desviación estándar.

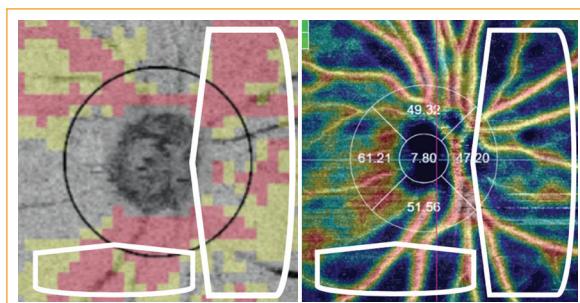
**Tabla 2.** Densidad vascular por grupos medida por OCT-A

Densidad vascular macular	n	Media ± SD	ANOVA
Sanos	30	48.31 ± 1.40	
Hipertensión ocular	30	47.49 ± 1.61	
Glaucoma preperimétrico	30	46.33 ± 2.56	
Total		47.37 ± 2.07	< 0.001
Densidad vascular peripapilar			
Sanos	30	55.95 ± 2.41	
Hipertensión ocular	30	54.85 ± 3.0	
Glaucoma preperimétrico	30	54.03 ± 4.19	
Total		54.94 ± 3.34	0.081

Al realizar un análisis por cuadrantes de la DVM, en todos los cuadrantes en los tres grupos existen diferencias estadísticamente significativas, excepto en el cuadrante temporal (ANOVA,  $p = 0.449$ ). Asimismo, en el análisis de la DVP se evidencia una  $p$  más significativa (ANOVA,  $p < 0.001$ ) en el cuadrante inferior y no hay diferencia estadísticamente significativa en el cuadrante nasal (ANOVA,  $p = 0.532$ ) (Tabla 3).

### Capa de fibras nerviosas retinales

Todos los espesores de CFNR se redujeron significativamente en los cuadrantes temporal e inferior (ANOVA,  $p < 0.001$  y  $p = 0.011$ , respectivamente), excepto para los cuadrantes superior y nasal (ANOVA,  $p = 0.071$  y  $p = 0.056$ , respectivamente) (Tabla 3).

**Figura 1.** Comparación entre la capa de fibras nerviosas y la densidad vascular peripapilar en el ojo izquierdo de un paciente con glaucoma preperimétrico; área correspondiente a los rectángulos blancos.

### Correlación entre parámetros de OCT y de OCT-A

La tabla 4 muestra los coeficientes de correlación de Pearson entre la CFNR y sus correspondientes DVM y DVP.

Por un lado, se encontró una correlación significativa entre CFNR y DVM en los cuadrantes superior y nasal del grupo de ojos sanos y en el cuadrante superior del grupo con HTO, así como en el promedio de todos los cuadrantes de CFNR y DVM del grupo de ojos sanos. Sin embargo, este no fue el caso del grupo con glaucoma preperimétrico, en el que no se encontró correlación en ninguno de sus cuadrantes.

Por otro lado, existe una correlación altamente significativa entre CFNR y DVP en el cuadrante superior del grupo de ojos sanos. En grupo con HTO existe una correlación significativa en el cuadrante inferior y altamente significativa en el cuadrante nasal. Sin embargo, en el grupo con glaucoma preperimétrico no existe correlación entre CFNR y DVP en ninguno de los cuadrantes ni en el promedio.

En cuanto a las imágenes comparativas estructurales de CFNR y DVP, se encontró buena correlación entre las muestras (Fig. 1).

### Discusión

Se reconoce que el glaucoma es una enfermedad multifactorial que abarca no solo cambios en la PIO, sino también alteraciones vasculares *per se*<sup>2</sup>, las cuales pueden ser modificadas de acuerdo con la capacidad de autorregulación vascular de cada paciente y, así mismo, con la reducción de la PIO de manera farmacológica o quirúrgica<sup>3</sup>.

**Tabla 3.** Densidad vascular y capa de fibras nerviosas retinales por grupos y cuadrantes

Densidad vascular macular	Sanos	HTO	GP	ANOVA
Superior	50.33 ± 1.83	48.84 ± 3.82	46.92 ± 3.39	< 0.001
Inferior	50.76 ± 3.75	48.22 ± 3.00	44.70 ± 5.20	< 0.001
Nasal	44.87 ± 2.54	45.44 ± 2.09	47.17 ± 2.76	0.001
Temporal	47.27 ± 2.25	47.45 ± 2.19	46.52 ± 4.12	0.449
Densidad vascular peripapilar				
Superior	59.71 ± 3.54	58.22 ± 4.26	55.04 ± 7.80	0.005
Inferior	61.59 ± 4.55	59.05 ± 6.9	54.43 ± 5.86	< 0.001
Nasal	51.32 ± 3.91	51.13 ± 4.30	52.32 ± 4.88	0.532
Temporal	51.19 ± 3.67	50.99 ± 4.49	54.33 ± 5.33	0.008
Capa de fibras nerviosas retinales				
Superior	133.43 ± 13.44	133.87 ± 14.85	126.4 ± 13.34	0.071
Inferior	135.80 ± 15.38	143.63 ± 18.84	130.93 ± 13.34	0.011
Nasal	82.27 ± 9.30	87.67 ± 16.45	90.40 ± 12.59	0.056
Temporal	78.00 ± 8.39	73.93 ± 8.93	68.03 ± 6.16	< 0.001
Promedio	107.37 ± 7.41	109.77 ± 8.73	103.94 ± 7.3	0.018

HTO: hipertensión ocular; GP: glaucoma preperimétrico.

**Tabla 4.** Correlación de Pearson entre capa de fibras nerviosas retinales y densidad vascular

CFNR DVM	Sanos	HTO	GP
Superior	0.417*	0.426*	0.087
Inferior	0.202	-0.127	0.134
Nasal	0.434*	0.140	0.027
Temporal	-0.018	-0.063	-0.105
Promedios	0.479**	0.193	0.089
CFNR DVP	Sanos	HTO	GP
Superior	0.597**	0.114	-0.066
Inferior	0.357	0.428*	0.284
Nasal	0.205	0.472**	0.101
Temporal	0.227	-0.024	-0.081
Promedios	0.406*	0.485**	-0.007

CFNR: capa de fibras nerviosas retinales; DVM: densidad vascular macular; DVP: densidad vascular peripapilar; HTO: hipertensión ocular; GP: glaucoma preperimétrico.

\*La correlación es significativa en el nivel 0.05 (bilateral).

\*\*La correlación es significativa en el nivel 0.01 (bilateral).

En el presente estudio comparamos la DVP y la DVM obtenidas con OCT-A en pacientes con HTO, glaucoma preperimétrico y sanos. Adicionalmente, se determinaron las correlaciones entre las variables estructurales y vasculares. Encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas en la DVM promedio y por sectores entre los tres grupos, de modo similar a

lo reportado en estudios previos como los de Rolle et al.<sup>26</sup> y Chao et al.<sup>27</sup>, en los que todos los pacientes presentaron valores de DVM bajos con respecto a los valores normales, corroborando a la OCT-A como herramienta diagnóstica<sup>28</sup>. Sin embargo, no hallamos diferencia en la DVP entre los tres grupos, semejante a lo encontrado por Rolle et al.<sup>26</sup>, lo cual puede deberse a que el daño peripapilar de la CFNR es inicialmente localizado y puede enmascararse en el valor promedio. Por ello, al realizar el análisis de la DVP por cuadrantes evidenciamos diferencias estadísticamente significativas en todos excepto en el nasal.

En cuanto al grosor de la CFNR, mostró un adelgazamiento estadísticamente significativo en los cuadrantes temporal e inferior, concordante con lo publicado en numerosos estudios<sup>6,16,27,29</sup>, por lo que es un parámetro útil para valorar el daño glaucomatoso.

Con respecto al análisis de correlación entre variables vasculares y estructurales, no se encontró un correlación significativa entre la CFNR y la DVM y la DVP en ninguno de los cuadrantes del grupo con glaucoma preperimétrico, a diferencia de lo reportado por Triolo et al.<sup>6</sup> y Yu et al.<sup>30</sup>, quienes encontraron una correlación significativa entre la densidad vascular y el daño estructural especialmente en ojos glaucomatosos. Varias consideraciones pueden explicar estos hallazgos, tales como las diferencias metodológicas entre los estudios, el dispositivo usado, el tamaño del cubo, el algoritmo para el cálculo de la perfusión de densidad y la calidad de la imagen; por otro lado, la

mayoría de los dispositivos de OCT-A incluyen no solo el plexo superficial, sino también el plexo intermedio, que no está involucrado en la enfermedad glaucomatosa así como el plexo capilar profundo. Asimismo, algunas áreas de *drop out* siguen trayectorias arqueadas que se podrían perder en el análisis.

Al igual que en el estudio de Liu et al.<sup>31</sup>, en nuestros pacientes encontramos una fuerte relación entre la disminución de la densidad vascular correspondiente con el defecto estructural en las dos áreas evaluadas (peripapilar y macular) (Fig. 1).

Finalmente, no hallamos correlación entre la densidad de vasos peripapilar y macular y la desviación media del campo visual en el grupo de HTO y glaucoma, siendo esto también reportado en estudios previos<sup>6</sup>. Es importante señalar que la OCT y la OCT-A son instrumentos útiles para el diagnóstico preciso en etapas tempranas del glaucoma, cuando el campo visual no es capaz de detectar el daño<sup>32</sup>.

Este estudio presenta varias limitaciones: el tamaño pequeño de la muestra y que no se midió la longitud axial, lo cual podría sesgar la cuantificación de los parámetros estructurales y vasculares; sin embargo, para mitigarlo se excluyeron los pacientes con errores refractivos significativos.

## Conclusiones

La OCT-A es una tecnología prometedora que permite la visualización no invasiva de los vasos capilares peripapilares y retinianos no solo en las capas superficiales, sino también a nivel profundo, incluso coroideo, y proporciona medidas de densidad vascular.

El daño estructural es evidente a nivel peripapilar, mientras que el daño vascular es mayor en los valores promedios de las áreas maculares; sin embargo, sectorialmente se encuentran alteraciones vasculares peripapilares.

A pesar de que no es posible determinar ni confirmar factores etiológicos a nivel capilar por medio de esta tecnología, nos permitirá valorar nuevas pautas de tratamiento y seguimiento en pacientes con glaucoma en sus etapas tempranas.

Aún no está claro si el daño estructural antecede al daño vascular; para poder esclarecerlo, se recomienda realizar estudios longitudinales con mayor número de ojos.

## Financiamiento

Ninguno.

## Conflictos de intereses

Ninguno.

## Responsabilidades éticas

**Responsabilidades éticas Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

- Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121:2081-90.
- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014;311:1901-11.
- Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol*. 2007;52(6 Suppl.):162-73.
- Rechtmann E, Harris A, Kumar R, Cantor LB, Ventrapragada S, Desai M, et al. An update on retinal circulation assessment technologies. *Curr Eye Res*. 2003;27:329-43.
- Burgansky-Eliash Z, Bartov E, Barak A, Grinvald A, Gaton D. Blood-flow velocity in glaucoma patients measured with the retinal function imager. *Curr Eye Res*. 2016;41:965-70.
- Triolo G, Rabbiolo A, Shemonski ND, Fard A, Di Matteo F, Sacconi R, et al. Optical coherence tomography angiography macular and peripapillary vessel perfusion density in healthy subjects, glaucoma suspects, and glaucoma patients. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:5713-22.
- Bojkijan KD, Chen PP, Wen JC. Optical coherence tomography angiography in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30:110-6.
- Werner AC, Shen LQ. A Review of OCT angiography in glaucoma. *Semin Ophthalmol*. 2019;34:279-86.
- Verticchio Vercellin AC, Harris A, Tanga L, Siesky B, Quaranta L, Rowe LW, et al. Optic nerve head diurnal vessel density variations in glaucoma and ocular hypertension measured by optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258:1237-51.
- Liu L, Jia Y, Takusagawa HL, Pechauer AD, Edmunds B, Lombardi L, et al. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:1045-52.
- Venugopal JP, Rao HL, Weinreb RN, Dasari S, Riyazuddin M, Pradhan ZS, et al. Repeatability and comparability of peripapillary vessel density measurements of high-density and non-high-density optical coherence tomography angiography scans in normal and glaucoma eyes. *Br J Ophthalmol*. 2019;103:949-54.
- Venugopal JP, Rao HL, Weinreb RN, Pradhan ZS, Dasari S, Riyazuddin M, et al. Repeatability of vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in normal and glaucoma eyes. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:352-7.
- Zhao Q, Yang WL, Wang XN, Wang RK, You QS, Chu ZD, et al. Repeatability and reproducibility of quantitative assessment of the retinal microvasculature using optical coherence tomography angiography based on optical microangiography. *Biomed Environ Sci*. 2018;31:407-12.
- Lei J, Durbin MK, Shi Y, Uji A, Balasubramanian S, Baghdasaryan E, et al. Repeatability and reproducibility of superficial macular retinal vessel density measurements using optical coherence tomography angiography en face images. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135:1092-98.
- Mansoori T, Sivaswamy J, Gamalapati JS, Balakrishna N. Topography and correlation of radial peripapillary capillary density network with retinal nerve fibre layer thickness. *Int Ophthalmol*. 2018;38:967-74.
- Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Manalastas PI, Fatehee N, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT451-9.

17. Wang X, Jiang C, Ko T, Kong X, Yu X, Min W, S et al. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253:1557-64.
18. Cennamo G, Montorio D, Velotti N, Sparnelli F, Reibaldi M, Cennamo G. Optical coherence tomography angiography in pre-perimetric open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255:1787-93.
19. Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology.* 2014;121:1322-32.
20. Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, Tan O, Lombardi L, Baumann B, et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express.* 2012;3:3127-37.
21. Quigley HA, Enger C. Risk Factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. *Sci Am.* 2007;57:613-58.
22. Holló G. Influence of large intraocular pressure reduction on peripapillary OCT vessel density in ocular hypertensive and glaucoma eyes. *J Glaucoma.* 2017;26:e7-10.
23. Holló G. Vessel density calculated from OCT angiography in 3 peripapillary sectors in normal, ocular hypertensive, and glaucoma eyes. *Eur J Ophthalmol.* 2015;26:e42-5.
24. Weinreb RN, Friedman DS, Fechtner RD, Cioffi GA, Coleman AL, Girkin CA, et al. Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:458-67.
25. Bochicchio S, Milani P, Urbini LE, Bucone E, Carmassi L, Fratantonio E, et al. Diurnal stability of peripapillary vessel density and nerve fiber layer thickness on optical coherence tomography angiography in healthy, ocular hypertension and glaucoma eyes. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:1823-32.
26. Rolle T, Dallorto L, Tavassoli M, Nuzzi R. Diagnostic ability and discriminant values of OCT-angiography parameters in early glaucoma diagnosis. *Ophthalmic Res.* 2019;61:143-52.
27. Chao SC, Yang SJ, Chen HC, Sun CC, Liu CH, Lee CY. Early macular angiography among patients with glaucoma, ocular hypertension, and normal subjects. *J Ophthalmol.* 2019;2019:7419470.
28. Yip VCH, Wong HT, Yong VKY, Lim BA, Hee OK, Cheng J, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc and macula vessel density in glaucoma and healthy eyes. *J Glaucoma.* 2019;28:80-7.
29. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:44-55.
30. Liu L, Edmunds B, Takusagawa HL, Tehrani S, Lombardi LH, Morrison JC, et al. Projection-resolved optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2019;207:99-109.
31. WuDunn D, Takusagawa HL, Sit AJ, Rosdahl JA, Radhakrishnan S, Hoguet A, et al. OCT angiography for the diagnosis of glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2021;128:1222-35.