



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Marcadores de imagen retinianos estructurales y vasculares en el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

D^a CARMEN MIQUEL LÓPEZ

2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Marcadores de imagen retinianos estructurales y vasculares en el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

Autor:

D^a. CARMEN MIQUEL LÓPEZ

Directores:

D. JOSÉ JAVIER GARCÍA MEDINA

D^a. MÓNICA DEL RÍO VELLOSILO



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Carmen Miquel López

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Visión

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Marcadores de imagen retinianos estructurales y vasculares en el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

y dirigida por,

D./Dña. José Javier García Medina

D./Dña. Mónica del Río Vellosillo

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 10 de septiembre de 2024

Fdo.: Carmen Miquel López

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

**MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR
EN CIENCIAS DE LA VISIÓN**

"El éxito es la suma de pequeños esfuerzos repetidos día tras día"

Robert Collier

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial a mis directores de la Tesis Doctoral, Dr. José Javier García Medina y Dra. Mónica del Río Vellosillo que me han acompañado en este trabajo con su gran competencia y dedicación.

A todo el equipo del Hospital Morales Meseguer por abrirme las puertas a la investigación, por su compañía y colaboración.

A mi compañero Eusebio, por todas las tardes de trabajo en equipo.

Y por supuesto, a mi familia por estar siempre a mi lado incondicionalmente.



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. José Javier García Medina, Profesor Titular de Universidad del Área de Oftalmología en el Departamento de Oftalmología, Optometría, Otorrinolaringología y Anatomía Patológica, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Marcadores de imagen retinianos estructurales y vasculares en trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)", realizada por D^a. Carmen Miquel López, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 24 de Septiembre de 2024



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D^a. Mónica del Río Vellosillo, Doctora de Universidad del Área de Anestesiología en el Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Marcadores de imagen retinianos estructurales y vasculares en trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)", realizada por D^a. Carmen Miquel López, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 24 de Septiembre de 2024

PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES PRESENTADAS A CONGRESOS

ARTÍCULOS PUBLICADOS

Ophthalmic Research – 8th International Congress of Research in Retina and Vision.

Autores: C. Miquel-López, A.E. López-Hernández, D. García-Ayuso, M. De-Paco-Matallana, M. Del-Río-Vellosillo, J.J García-Medina.

Título: “The Macula and The Optic Nerve in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: an OCT Comparative Study”.

IOVS Investigate Ophthalmology & Visual Science an ARVO journal – ARVO Annual Meeting Abstract.

Autores: J.J García-Medina; C. Miquel-López; A.E. López-Hernández; D. García-Ayuso; M. De-Paco-Matallana, J.M Tamarit; MD Pinazo-Duran; M. Del-Río-Vellosillo.

Título: “OCT and OCTA comparative study of Macula and Optic Nerve in Attention Deficit Hyperactivity Disorder”.

CONTRIBUCIONES A CONGRESOS

Autores: Carmen Miquel López, Manuel almarcha Menargues, María Victoria Navarro Abellán, José Javier García Medina.

Título: “Marcadores de imagen retiniana en pacientes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)”.

Tipo de participación: Comunicación oral.

Congreso: I Congreso internacional Retina Murcia.

Fecha y lugar de celebración: 7-9 de octubre de 2022, Murcia.

Premio de investigación por dicha comunicación oral.

Autores: Carmen Miquel López, Antonio Eusebio López Hernández, Diego García Ayuso, Maravillas De Paco Matallana, Mónica Del Río Vellosillo, José Javier García Medina.

Título: “The Macula and The Optic Nerve in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: an OCT Comparative Study”.

Tipo de participación: Comunicación oral.

Congreso: VIII International Congress of Research in Retina and Vision.

Fecha y lugar de celebración: 25-27 de mayo de 2023, Alicante.

Premio investigación “María Dolores Pinazo Durán”.

Autores: Carmen Miquel López, Antonio Eusebio López Hernández, Diego García Ayuso, José Javier García Medina, Mónica Del Río Vellosillo, María Victoria Navarro Abellán, María de los Reyes Retamero Sánchez, Maravillas De Paco Matallana.

Título: “Are there any differences in the retina and optic nerve anatomies in Attention Deficit Hyperactivity Disorder?”.

Tipo de participación: Poster.

Congreso: 26th EVER Congress.

Lugar y fecha de celebración: 26-28 de octubre de 2023, Valencia.

Autores: Carmen Miquel López, Antonio Eusebio López Hernández, Diego García Ayuso, Mónica Del Río Vellosillo, José Javier García-Medina.

Título: “Estudio de la mácula mediante OCT y OCTA en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad”.

Tipo de participación: Comunicación oral.

Congreso: 16º Reunión anual de la Sociedad Murciana de Oftalmología.

Lugar y fecha de celebración: 26 de enero de 2024, Murcia.

Autores: José Javier García Medina; Carmen Miquel López; Antonio Eusebio López Hernández; Diego García Ayuso; Maravillas de Paco Matallana; José; María Dolores Pinazo Duran; Mónica del Rio Vellosillo.

Título: "OCT and OCTA comparative study of Macula and Optic Nerve in Attention Deficit Hyperactivity Disorder".

Tipo de presentación: Poster.

Congreso: 2023 ARVO Annual Meeting.

Fecha y lugar de celebración: 5-9 de mayo de 2024, Seattle, Washington.

HALLAZGOS ORIGINALES DE ESTE TRABAJO

En esta tesis doctoral se ha investigado el grosor de las diferentes capas retinianas y la microvascularización de la mácula y el nervio óptico en pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), comparándolos con controles normotípicos, mediante la tomografía de coherencia óptica (OCT).

Se han obtenido resultados y conclusiones inéditas en la literatura, que aportan originalidad al estudio.

Hemos documentado una reducción del grosor total de la retina macular en pacientes con TDAH en comparación con los controles con el patrón ETDRS. Además, utilizando el patrón de la elipse macular, hemos segmentado la retina por primera vez en capas internas y externas, observando una disminución en ambas, siendo significativamente mayor en las capas externas.

También analizamos la capa de células ganglionares junto con la capa plexiforme interna, y la capa de fibras nerviosas maculares encontrando una disminución estadísticamente significativa en esta última.

Respecto al nervio óptico, se observó una reducción significativa en la capa de fibras nerviosas peripapilares en pacientes con TDAH. Por primera vez, se documentó una disminución estadísticamente significativa en el sector VII del esquema horario en ambos ojos de manera congruente.

Adicionalmente, hemos analizado distintas combinaciones de capas con el patrón de elipse macular. Del mismo modo, al combinar las células ganglionares, las fibras nerviosas y las capas externas de la retina, se encontró una reducción significativa del grosor total de la retina también en el patrón de elipse macular.

Por primera vez, se ha evaluado la densidad vascular y la densidad de perfusión de la mácula, mostrando una tendencia a la disminución en pacientes con TDAH, aunque sin alcanzar significación estadística.

Además, se analizó por primera vez la densidad de perfusión y el índice de perfusión en el nervio óptico, comparando a pacientes con TDAH frente a normotípicos. También se encontró una tendencia a la disminución en ambas medidas en los pacientes con TDAH.

Finalmente, y mediante el estudio de los valores de las áreas bajo la curva, se encontró que un parámetro objetivo, como la medición de ciertos grosores maculares, puede ser útil para la discriminación entre sujetos con TDAH y sujetos normotípicos.

RESUMEN

Introducción: El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos neuropsiquiátricos más comunes en la infancia, afectando al 5-7% de los niños. Dado su impacto, es crucial mejorar las estrategias diagnósticas. La retina, como extensión del sistema nervioso central, ofrece una vía para el estudio del TDAH, proporcionando una alternativa rápida y no invasiva a las técnicas de neuroimagen.

Objetivo: Identificar parámetros estructurales y vasculares retinianos mediante OCT y OCTA para facilitar un diagnóstico más rápido y preciso en pacientes con TDAH, comparándolos con controles normotípicos.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, caso-control, con 50 pacientes con TDAH y 50 controles normotípicos. Se emplearon OCT y OCTA (Cirrus 5000, Zeiss) para medir el grosor total de la retina, sus capas segmentadas (capas internas, capas externas, capa de células ganglionares, capas de fibras nerviosas maculares y papilares), y los parámetros vasculares (densidad vascular, densidad de perfusión e índice de perfusión) en la mácula y el nervio óptico (ONH), así como el área avascular foveal. Se realizaron comparaciones entre grupos y curvas ROC para evaluar el valor diagnóstico.

Resultados: Los pacientes con TDAH mostraron una disminución significativa del grosor total de la retina, especialmente en las capas externas. Las células ganglionares presentaron una tendencia a la disminución en TDAH, esta disminución en las fibras nerviosas maculares, fue más notoria en los ojos izquierdos. El grosor de las combinaciones de capas (CCG+mRNFL y CCG+mRNFL+OR) también fue menor en TDAH. Las curvas ROC mostraron un poder discriminativo bajo-moderado para el grosor total (0,6-0,7) y moderado (>0,7) para las capas externas. En el nervio óptico, se detectó una reducción en la capa de fibras nerviosas peripapilares, significativa en el sector horario VII. La OCTA mostró una disminución en la densidad vascular y de perfusión, tanto en la mácula como en el ONH de forma no estadísticamente significativa, tampoco se hallaron diferencias en la zona avascular foveal.

Conclusiones: Los pacientes con TDAH presentan diferencias morfológicas y vasculares al compararlos con sujetos normotípicos. Algunas de las diferencias morfológicas son capaces de alcanzar un grado de discriminación moderada y de forma objetiva entre sujetos con TDAH y sujetos normotípicos, lo que puede ser útil en el contexto de este trastorno.

Palabras clave: TDAH, OCT, OCTA, retina, mácula, nervio óptico, espesor, capa, densidad vascular, densidad de perfusión.

ABSTRACT

Introduction: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common neuropsychiatric disorders in childhood, affecting 5-7% of children. Given its impact, it is crucial to improve diagnostic strategies. The retina, as an extension of the central nervous system, offers a pathway to study ADHD, providing a faster and non-invasive alternative to traditional neuroimaging techniques.

Objective: To identify structural and vascular retinal parameters using OCT and OCTA to facilitate a faster and more precise diagnosis in patients with ADHD, compared to neurotypical controls.

Materials and Methods: A prospective, case-control study was conducted with 50 ADHD patients and 50 neurotypical controls. OCT and OCTA (Cirrus 5000, Zeiss) were used to measure total retinal thickness, segmented retinal layers (inner layers, outer layers, ganglion cell layer, macular and peripapillary nerve fiber layers), and vascular parameters (vascular density, perfusion density, and perfusion index) in the macula and optic nerve head (ONH) such as avascular foveal area. Comparisons between groups and ROC curves were used to assess diagnostic value.

Results: ADHD patients showed a significant reduction in total retinal thickness, particularly in the outer layers. Ganglion cells showed a trend toward thinning in ADHD, with a more pronounced decrease in the macular nerve fibers in the left eyes. The thickness of combined layers (GCL+mRNFL and GCL+mRNFL+OR) was also reduced in ADHD. ROC curves demonstrated low-to-moderate discriminatory power for total thickness (0.6-0.7) and moderate discriminatory power (>0.7) for outer layers. In the optic nerve head, a reduction in the peripapillary nerve fiber layer was observed, with significant thinning in the 7 o'clock sector. OCTA showed a non-statistically significant decrease in vascular and perfusion density in both the macula and ONH, and no differences were found in the foveal avascular zone.

Conclusions: ADHD patients present both morphological and vascular differences when compared to neurotypical subjects. Some of the morphological differences show a moderate degree of objective discrimination between ADHD and neurotypical subjects, which may be useful in the context of this disorder.
Keywords: ADHD, OCT, OCTA, retina, macula, optic nerve, thickness, layer, vessel density, perfusion density.

Keywords: ADHD, OCT, OCTA, retina, macula, optic nerve, thickness, layer, vascular density, perfusion density.

ABREVIATURAS

μm	Micras
AV	Agudeza visual
ANR	Anillo Neuroretiniano
APA	Asociación Americana de Psiquiatría
A-scans	Escáner axial
A-scans/s	Escáner axial por segundo
AUC	Área bajo la curva
B-scans	Escáner bidimensional
CCG	Capa de células ganglionares
CFNR	Capa fibras nerviosas retinianas
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CNE	Capa nuclear externa
CNI	Capa nuclear interna
CPE	Capa plexiforme externa
CPI	Capa plexiforme interna
CRE	Capa retina externa
CRI	Capa retina interna
CVI	Índice Vascular Coroideo
CVP	Complejo vascular profundo
CVS	Complejo vascular superficial
D	Dioptrías
Da	Dalton
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
DP	Densidad de Perfusión
DV	Densidad Vascular
EPR	Epitelio Pigmentario de la Retina
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAZ	Zona Avascular Foveal
Fs	Femtosegundo
GCL IPL	Capa de Células Ganglionares y Capa Plexiforme Interna

HFC	Capa de Fibras de Henle
HGUMM	Hospital General Universitario Morales Meseguer
IC 95%	Intervalo de confianza 95%
IF	Índice de Flujo
INL	Capa Nuclear Interna
INNER	Retina Interna
IPL	Capa Plexiforme Interna
IR	Capas Internas
K1	Eje Corneal Plano
K2	Eje Corneal Curvo
KDa	Kilo-Dalton
LA	Longitud axial
MAVC	Mejor Agudeza Visual Corregida
MLE	Membrana Limitante Externa
MLI	Membrana Limitante Interna
mm	Milímetros
n	Tamaño de la población muestral
nm	Nanómetros
OCT	Tomografía de Coherencia Óptica
OCTA	Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica
OD	Ojo Derecho
OI	Ojo Izquierdo
ONH	Nervio óptico
ONL	Capa Nuclear Externa
OPL	Capa Nuclear Externa
OR	Capas externas
OUTER	Retina Externa
p	Nivel de significación estadística
pCFNR	Capa de fibras nerviosas
PCRPP	Plexo Capilar Radial Peripapilar
pDP	Densidad de Perfusión Peripapilar

pIF	Índice de Flujo Peripapilar
r	Coeficiente de correlación
RETINA	Espesor completo de Retina
RMN	Resonancia Magnética
RNFL	Capa de Fibras Nerviosas de la Retina
ROC	Característica Operativa del Receptor
SD	Desviación estándar
SNC	Sistema Nervioso Central
SD-OCT	Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral
TD-OCT	Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Temporal
TDAH	Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	31
1. TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)	33
1.1 HISTORIA	34
1.2 DIAGNÓSTICO	35
1.3 ETIOLOGÍA.....	36
2. LA RETINA COMO PARTE DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	40
2.1 LA MÁCULA	41
2.2 EL NERVIO ÓPTICO	43
2.3 HISTOLOGÍA DE LA RETINA	45
2.4 VASCULARIZACIÓN DE LA RETINA	53
3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA.....	56
3.1 RECUERDO HISTÓRICO DE LA OCT.....	56
3.2 PRINCIPIOS FÍSICOS DE LA OCT	58
3.3 CORRELACIÓN ANATÓMICA ENTRE OCT E HISTOLOGÍA RETINIANA.....	63
3.4 PRINCIPIOS DE LA OCTA.....	65
3.5 APLICACIONES DE LA OCT Y OCTA EN TRASTORNOS NEUROLÓGICOS	70
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	73
OBJETIVOS	77
MATERIAL Y MÉTODO.....	81
1. POBLACIÓN A ESTUDIO	83
1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	84
1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	84
2. CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS	84
3. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA	85
4. EXPLORACIÓN MEDIANTE SD-OCT CIRRUS (CARL ZEISS MEDITEC).....	85
4.1 ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA MACULA	86
4.2 ESTUDIO ESTRUCTURAL DEL NERVIO ÓPTICO	87
4.3 ESTUDIO DE LA MICROVASCULARIZACION DE LA MACULA Y NERVIO ÓPTICO	89
4.4 PROTOCOLO DE ANÁLISIS DE OCT	95
4.5 PROTOCOLO DE ANÁLISIS DE OCTA.....	98

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	102
RESULTADOS.....	105
1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS.....	107
1.1 EDAD Y SEXO.....	107
1.2 HISTORIA CLÍNICA.....	107
2. ESTUDIO DE RETINA MACULAR MEDIANTE OCT ESTRUCTURAL.....	109
2.1 ESPESOR DE RETINA TOTAL.....	109
2.1.1 CURVA ROC DE ESPESOR DE RETINA TOTAL.....	111
2.2 ESPESOR DE LAS CAPAS EXTERNAS DE LA RETINA.....	113
2.2.1 CURVA ROC DE ESPESOR DE CAPAS EXTERNAS (OR).....	114
2.3 ESPESOR DE LAS CAPAS INTERNAS DE LA RETINA.....	116
2.4 ESPESOR DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES.....	117
2.5 ESPESOR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS.....	118
2.6 ESTUDIO DE COMBINACIONES DE CAPAS.....	119
2.6.1 ESTUDIO DE LAS CAPAS DE CÉLULAS GANGLIONARES (CCG) Y FIBRAS NERVIOSAS MACULARES (mRNFL) (INNER).....	119
2.6.2 ESTUDIO DE LAS CAPAS “INNER” Y LAS CAPAS EXTERNAS “OR”.....	120
2.6.2.1 CURVA ROC DE LA COMBINACIÓN DE CAPAS “INNER” Y LAS CAPAS EXTERNAS “OR”.....	121
3. ESTUDIO DE NERVIÓ ÓPTICO MEDIANTE OCT ESTRUCTURAL.....	123
3.1 ESPESOR DE LAS CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS PERIPAPILARES.....	123
3.1.1 CURVA ROC DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS PERIPAPILARES.....	127
3.2 OTROS PARAMETROS ESTRUCTURALES DEL NERVIÓ ÓPTICO.....	129
4. ESTUDIO DE RETINA MACULAR MEDIANTE OCTA.....	130
4.1 DENSIDAD DE PERFUSIÓN.....	130
4.2 DENSIDAD VASCULAR.....	132
4.3 ZONA AVASCULAR FOVEAL (FAZ).....	136
5. ESTUDIO DEL NERVIÓ ÓPTICO MEDIANTE OCTA.....	137
5.1 DENSIDAD DE PERFUSIÓN PERIPAPILAR.....	137
5.1.1 ANÁLISIS POR SECTORES DEL NERVIÓ ÓPTICO.....	137
5.1.2 ANÁLISIS DE PARÁMETROS GLOBALES DE PERFUSIÓN.....	138
5.2 ÍNDICE DE FLUJO PERIPAPILAR.....	139

DISCUSIÓN	141
1. COMPARACIÓN CON LITERATURA EXISTENTE	144
1.1 ESTUDIO DE LA MÁCULA Y NERVIO ÓPTICO MEDIANTE OCT	144
1.2 ESTUDIO DE LA MÁCULA Y NERVIO ÓPTICO MEDIANTE OCTA	151
2. IMPLICACION CLÍNICA	156
2.1 POTENCIAL DIAGNÓSTICO	156
2.2 MONITORIZACIÓN Y TRATAMIENTO	157
3. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	158
3.1 ALTERACIONES EN LA MADURACIÓN NEURONAL Y CORTICAL.....	158
3.2 CAMBIOS NEUROVASCULARES	160
4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	161
5. PERSPECTIVAS DE FUTURO.....	161
CONCLUSIONES.....	165
BIBLIOGRAFÍA	169
ANEXOS.....	183

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descripción de acrónimos ETDRS	96
Tabla 2. Descripción de características sociodemográficas. (SD, desviación estándar).	107
Tabla 3. Descripción de características refractivas y topográficas en ojos derechos (OD). MAVC (mejor agudeza visual corregida), EE (equivalente esférico), K1 (eje corneal plano) y K2 (eje corneal curvo).	108
Tabla 4. Descripción de características refractivas y topográficas en ojos izquierdos (OI). MAVC (mejor agudeza visual corregida), EE (equivalente esférico), K1 (eje corneal plano) y K2 (eje corneal curvo).	108
Tabla 5. Medida en micras (μm) de espesor de retina completa en ojos derechos (OD) (C0, zona foveal, N1 nasal interno, N2 nasal externo, S1 superior interno, S2 superior externo, T1 temporal interno, T2 temporal externo, I1 inferior interno e I2 inferior externo). En negrita se señalan los valores p estadísticamente significativos.	109
Tabla 6. Medida en micras (μm) de espesor de retina completa en ojos izquierdos (OI) (C0, zona foveal, N1 nasal interno, N2 nasal externo, S1 superior interno, S2 superior externo, T1 temporal interno, T2 temporal externo, I1 inferior interno e I2 inferior externo). En negrita se señalan los valores p estadísticamente significativos.	110
Tabla 7. Medida del espesor en micras (μm) de capas externas (OR) de la retina en ojos derechos (OD) (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior , NS, nasal superior). En negrita se señalan los valores p estadísticamente significativos.	113
Tabla 8. Medida del espesor en micras (μm) de capas externas (OR) de la retina ojos izquierdos (OI) (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior , NS, nasal superior). En negrita se señalan los valores p estadísticamente significativos.	113
Tabla 9. Medida del espesor en micras (μm) de capas internas de la retina (IR) en ojos derechos (OD) (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior).	116
Tabla 10. Medida del espesor en micras (μm) de capas internas de la retina (IR) en ojos izquierdos (OI) (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal	

inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). En negrita se señalan los valores p estadísticamente significativos.	116
Tabla 11. Medida de espesor en micras (μm) de la capa de células ganglionares (CCG) en ojos derechos (OD). (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior).	117
Tabla 12. Medida de espesor en micras (μm) de la capa de células ganglionares en ojos izquierdos (OI). (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior).	117
Tabla 13. Medida de espesor en micras (μm) de la capa de fibras nerviosas maculares (mRNFL) en ojos derechos (OD). (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior).	118
Tabla 14. Medida de espesor en micras (μm) de la capa de fibras nerviosas maculares (mRNFL) en ojos izquierdos (OI). (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). En negrita se señalan los valores p estadísticamente significativos.	118
Tabla 15. Medida de espesor en micras (μm) de CCG y mRNFL en ojos derechos (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior).....	119
Tabla 16. Medida de espesor en micras (μm) de CCG y mRNFL en ojos izquierdos (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). En negrita se señalan los valores p estadísticamente significativos.	119
Tabla 17. Medida de espesor en micras (μm) de la combinación CCG y mRNFL junto con las capas externas en ojos derechos (OD) (FULL) (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). Se señalan en negrita los valores p estadísticamente significativos.	120
Tabla 18. Medida de espesor en micras (μm) de la combinación CCG y mRNFL junto con las capas externas en ojos izquierdos (OI) (FULL) (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). Se señalan en negrita los valores p estadísticamente significativos.	120

Tabla 19. Medida del espesor en micras (μm) de la capa de fibras nerviosas peripapilares (pRNFL) en los ojos derechos (OD) (S, superior, T, temporal, I, inferior y N, nasal). Se señalan en negrita los valores p estadísticamente significativos.....	123
Tabla 20. Medida del espesor en micras (μm) de la capa de fibras nerviosas peripapilares (pRNFL) en los ojos izquierdos (OI) (S, superior, T, temporal, I, inferior y N, nasal)....	123
Tabla 21. Medición del espesor en micras (μm) de la capa de fibras nerviosas peripapilares (pRNFL) en los ojos derechos (OD). (Sectores horarios: I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI y XII). Se señalan en negrita los valores p estadísticamente significativos.	124
Tabla 22. Medición del espesor en micras (μm) de la capa de fibras nerviosas peripapilares (pRNFL) en los ojos izquierdos (OI). (Sectores horarios: I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI y XII). Se señalan en negrita los valores p estadísticamente significativos.	125
Tabla 23. Medida de otros parámetros del nervio óptico de los ojos derechos (OD) en TDAH y controles.	129
Tabla 24. Medida de otros parámetros del nervio óptico de los ojos izquierdos (OI) en TDAH y controles.	129
Tabla 25. Densidad de perfusión (DP) 6x6 mm (%) en los ojos derechos (OD) en OCTA dividida en 9 sectores definidos por el ETDRS: Centro (C0), nasal interno (N1), nasal externo (N2), superior interno (S1), superior externo (S2), temporal interno (T1), temporal externo (T2), inferior interno (I1) e inferior externo (I2). Se señalan en negrita los valores p estadísticamente significativos ($p > 0,05$).	130
Tabla 26. Densidad de perfusión (DP) 6x6 mm (%) en los ojos izquierdos (OI) medida por OCTA dividida en 9 sectores definidos por el ETDRS: Centro (C0), nasal interno (N1), nasal externo (N2), superior interno (S1), superior externo (S2), temporal interno (T1), temporal externo (T2), inferior interno (I1) e inferior externo (I2).	131
Tabla 27. Comparación de la Densidad Vascular (mm/mm^2) 6x6mm de la retina macular por sectores ETDRS entre pacientes con TDAH y controles normotípicos en ojos derechos (OD). Centro (C0), nasal interno (N1), nasal externo (N2), superior interno (S1), superior externo (S2), temporal interno (T1), temporal externo (T2), inferior interno (I1) e inferior externo (I2). Se señalan en negrita los valores p estadísticamente significativos ($p < 0,05$).	133

Tabla 28. Comparación de la Densidad Vascular (mm/mm^2) 6x6mm de la retina macular por sectores ETDRS entre pacientes con TDAH y controles normotípicos en ojos izquierdos (OI). Centro (C0), nasal interno (N1), nasal externo (N2), superior interno (S1), superior externo (S2), temporal interno (T1), temporal externo (T2), inferior interno (I1) e inferior externo (I2).	133
Tabla 29. Comparación de la Densidad Vascular (DV) (mm/mm^2) en diferentes regiones de la retina macular (Vessel Central, Vessel Inner, Vessel Outer, Vessel Full) entre pacientes con TDAH y controles normotípicos en ojos derechos (OD).	135
Tabla 30. Comparación de la Densidad Vascular (DV) (mm/mm^2) en diferentes regiones de la retina macular (Vessel Central, Vessel Inner, Vessel Outer, Vessel Full) entre pacientes con TDAH y controles normotípicos en ojos izquierdos (OI).	135
Tabla 31. Parámetros de la Zona Avascular Foveal (FAZ) en la mácula: Área (mm^2) Perímetro (mm) e Índice de Circularidad en ojos derechos (OD).	136
Tabla 32. Parámetros de la Zona Avascular Foveal (FAZ) en la mácula: Área (mm^2) Perímetro (mm) e Índice de Circularidad en ojos izquierdos (OI).	136
Tabla 33. Comparación de la Densidad de Perfusión Peripapilar (pDP) en diferentes regiones de la retina macular en los ojos derechos (OD) (N, nasal, S, superior, T, temporal e I, inferior).	137
Tabla 34. Comparación de la Densidad de Perfusión Peripapilar en diferentes regiones de la retina macular en los ojos izquierdos (OI) (N, nasal, S, superior, T, temporal e I, inferior).	137
Tabla 35. Comparación de la Densidad de Perfusión Peripapilar (pDP) en diferentes áreas de la retina macular en ojos derechos (OD), incluyendo parámetros globales de perfusión: Perfusión Central, Perfusión Inner, Perfusión Outer y Perfusión Full. Se señalan en negrita los valores p significativos ($p < 0,05$).	139
Tabla 36. Comparación de la Densidad de Perfusión Peripapilar (pDP) en diferentes áreas de la retina macular en ojos izquierdos (OI), incluyendo parámetros globales de perfusión: Perfusión Central, Perfusión Inner, Perfusión Outer y Perfusión Full.	139
Tabla 37. Índice de flujo peripapilar (pIF) (%) en ojos derechos (OD) por sectores: N, (Nasal), S (Superior), T (Temporal)I e I (Inferior). Se señalan en negrita los valores p significativos ($p < 0,05$).	140

Tabla 38. Índice de flujo peripapilar (pIF) (%) en ojos izquierdos (OI) por sectores: N, (Nasal), S (Superior), T (Temporal)I e I (Inferior). Se señalan en negrita los valores p significativos ($p < 0,05$).....	140
Tabla 39 Publicaciones de estudios de espesores retinianos TDAH mediante OCT. SLD: trastorno específico del lenguaje; Tamaño muestral: n, No def: no definido; CMT: espesor macular central; RNFL: capa de fibras nerviosas maculares, CCG: capa de células ganglionares; IPL: capa plexiforme interna, MIRAVG y MORAVG: grosor promedio del anillo macular interno y externo respectivamente.	150
Tabla 40. Nuestro estudio donde presentamos la metodología y resultados del análisis de las capas de la retina mediante OCT.	151
Tabla 41. Publicaciones de estudios de espesores retinianos TDAH mediante OCTA. Medicados con metilfenidato (MPH); Tamaño muestral (n), Índice Vascular Coroideo (CVI).	155
Tabla 42. Nuestro estudio donde presentamos la metodología y resultados del análisis de la vascularización de la retina mediante OCTA. Tamaño muestral (n), Densidad de Perfusión (DP), Densidad Vascular (DV), Densidad de Perfusión Peripapilar (pDP), Ojo Derecho (OD), Ojo Izquierdo (OI).	155

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía de la mácula, mostrando las regiones de la fóvea, área parafoveal y área perifoveal. Se destacan el umbo, foveola y la zona avascular foveal (FAZ). Fuente: tobilobaadejumo.com	41
Figura 2. Distribución anatómica de las células retinianas en la zona central de la mácula. La imagen muestra la disposición oblicua de las células ganglionares y bipolares, que se extienden desde la fóvea hacia el área parafoveal. Fuente: Carlin G. https://medsphere.wordpress.com	42
Figura 3. Imagen de la retina (A) y del disco óptico (B) (región de interés). (Valencia y cols, 2006).	45
Figura 4. Descripción histológica de las distintas capas de la retina. Fuente: https://apunty.com/doc/la-membrana-de-descemet-es-una-lamina-basal-muy	46
Figura 5. Estructura de los bastones y conos en la retina. Fuente: https://tamanimelody.medium.com/sentido-de-la-vista-composici%C3%B3n-1-b976c5ca7ad9	48
Figura 6. Imagen que muestra el corte transversal de la retina humana. Aparecen en la región fóveal, los axones de los conos dispuestos de forma oblicua que conforman la capa de fibras de Henle (HFC). Imagen adaptada de Cuenca y Ortuño, 2018.	50
Figura 7. Vista esquemática de la retina. Donde se muestra la morfología del camino y trazado de las rutas de los axones de las células ganglionares. Los axones parten hasta la cabeza del nervio óptico (quedando el área circular de la derecha libre). Imagen obtenida de Bach y cols., (2018).	53
Figura 8. Esquema de la anatomía de la vascularización ocular (Brian y cols. 2021). ...	55
Figura 9. Interferómetro de Michelson. Fuente: Wikipedia http://es.wikipedia.org/wiki/Interferómetro_de_Michelson	59
Figura 10. Funcionamiento de la OCT de dominio temporal. https://secoir.org/wp-content/uploads/2022/09/2011-Cap-37-Principios-para-la-interpretacion-de-las-imagenes-de-tomografia-de-coherencia-optica.pdf	61
Figura 11. Funcionamiento de la OCT de dominio espectral. https://secoir.org/wp-content/uploads/2022/09/2011-Cap-37-Principios-para-la-interpretacion-de-las-imagenes-de-tomografia-de-coherencia-optica.pdf	62

Figura 12. Comparación entre la estructura tomográfica y la histología de un corte transversal en la región foveal. Adaptado de Mendoza y cols., 2005.	64
Figura 13. Nomenclatura internacional de los términos tomográficos para OCT de la región macular (Schachat y cols., 2018).....	64
Figura 14. "Comparación de Imágenes de OCTA en Diferentes Momentos para la Detección de Flujo Vascular". Esta imagen presenta dos capturas de OCTA, denominadas Scan A y Scan B, obtenidas en momentos diferentes. La imagen ilustra la diferencia absoluta entre ambas capturas, destacando las áreas donde se observa un cambio en la señal. Esta variación indica la presencia de flujo vascular en las zonas donde las imágenes difieren. (Rocholz R y cols.; 2018).	66
Figura 15. Nomenclatura de las distintas capas obtenidas tras la segmentación mediante OCTA. Angiografía por tomografía de Coherencia Óptica. Ponencia oficial de la SEO 2021.	67
Figura 16. Imagen de OCTA Cirrus donde se muestran los distintos plexos vasculares analizados "En face". Se analiza específicamente el plexo superficial. Además, muestra la FAZ de color amarillo.	68
Figura 17. Ilustración de la proyección de suma y configuración de contraste para el cálculo de la imagen en "en face" de OCTA. Rocholz R. y cols., 2019.....	69
Figura 18. OCT CIRRUS 5000 obtenida de https://www.zeiss.com/meditec/us/c/advancing-smart-oct-cirrus-5005000.html	85
Figura 19. Imagen la retina macular de OCT Cirrus. Se aprecia marcado el espesor de la capa de células ganglionares junto con la capa plexiforme interna (IPL) que se considera CCG según la terminología de Cirrus. También se aprecia como grosor M en espesor total de la retina (Arzuaga y cols., 2021).	86
Figura 20. OCT estructural de nervio óptico A. Se muestra la imagen de fondo de ojo con el nervio óptico y el corte horizontal de la OCT. B. Se muestra la capa RNFL peripapilares marcada en rojo.....	87
Figura 21 Estructuras anatómicas del nervio óptico, incluyendo la copa óptica, el disco óptico y el anillo neuroretiniano. https://franjaocular.com/puntos-clave-para-el-diagnostico-del-paciente-con-glaucoma/	88
Figura 22. Representación de la microvascularización retiniana en las diferentes capas de la retina. Imagen derecha: Figura esquemática que presenta las definiciones de los	

límites del “slab” según Spectralis, Avanti y Cirrus. Aparece marcado en rojo el plexo superficial analizado en este estudio (Cirrus). Fuente: www.he-academy.com/Retinal-Layers-Interactive	89
Figura 23. Imagen del Plexo Vascular Superficial en la OCT Cirrus a nivel macular (A) y del nervio óptico (B). Imágenes obtenidas de Cirrus.	90
Figura 24. Protocolo de adquisición de imágenes maculares mediante el escaneo Macular Cube 512x128 en OCT Cirrus.	90
Figura 25. Segmentación de la capa de células ganglionares obtenida a partir del protocolo Macular Cube 512x128 en OCT Cirrus.	91
Figura 26. Protocolo de adquisición de imágenes mediante el escaneo Optic Nerve Cube 200x200 en OCT Cirrus.	92
Figura 27. Análisis de densidad vascular (mm/mm^2) con Protocolo Macular OCTA Cirrus 6x6 mm.	92
Figura 28. Análisis de la densidad de perfusión (%) con Protocolo Macular OCTA Cirrus 6x6 mm.	93
Figura 29. Análisis de la densidad de perfusión (%) del nervio óptico mediante OCTA Cirrus según el protocolo 4,5x4,5 mm.	93
Figura 30. Correspondencia de los sectores ETDRS en el área macular (Fóvea, parafovea y perifovea). A la derecha de la imagen se aprecias las distintas segmentaciones de las capas de la retina. (García-Medina y cols., 2023)	95
Figura 31. Representación de la capa elipsoide segmentada en 7 sectores para el análisis detallado de las capas internas de la retina.	97
Figura 32. Correspondencia de los sectores de la capa elipsoide con los sectores internos del sistema ETDRS en el análisis de las capas de la retina. (En azul los sectores ETDRS y en rojo los sectores de la estructura de elipse).	97
Figura 33. Segmentación del nervio óptico en cuatro cuadrantes y análisis detallado de la capa de fibras nerviosas (RNFL) en 12 sectores horarios del área peripapilar (García-Medina y cols.,2020)	98
Figura 34. Representación de la vascularización macular utilizando la densidad vascular (mm/mm^2) en los sectores del sistema ETDRS en OCTA Cirrus.	99
Figura 35. Representación de la vascularización macular utilizando densidad de perfusión (%) en los sectores del sistema ETDRS en OCTA Cirrus.	99

Figura 36. Análisis de la Zona Avascular Foveal (FAZ) en OCTA de Cirrus: Medición del Área, Perímetro y Circularidad señalado en azul.	100
Figura 37. Mapa de Microvascularización Peripapilar en OCTA Cirrus. Densidad de Perfusión en porcentaje (%) e Índice de Flujo (IF) sin unidades. S = Superior, I = Inferior, N = Nasal, T = Temporal.....	101
Figura 38. Representación gráfica del adelgazamiento del espesor total de la retina macular en sujetos con TDAH en comparación con los controles. El diagrama en colores ilustra la disminución en micras.	110
Figura 39. Curva ROC del espesor de la retina completa en ojos derechos (OD). (Center (C0), Innerright (N1), Innersuperior (S1), Innerleft (T1), Innerinferior (I1), Outerright (N2), Outersuperior (S2), Outerleft (T1), outerinferior (I2)). Tabla donde se muestra el área bajo la curva (AUC) de forma numérica.	111
Figura 40. Curva ROC donde se representa el espesor de la retina completa en ojos izquierdos (OI). (Center (C0), Innerright (T1), Innersuperior (S1), Innerleft (N1), Innerinferior (I1), Outerright (T2), Outersuperior (S2), Outerleft (N2), outerinferior (I2)). Tabla donde se muestra el área bajo la curva (AUC) de forma numérica.	112
Figura 41. Comparación de grosor de retina completa a nivel macular en ojos derechos de un paciente TDAH (A) respecto a control (B). Se aprecia una disminución del espesor en TDAH respecto al control.....	112
Figura 42. Representación gráfica del adelgazamiento del espesor total de la retina macular en sujetos con TDAH en comparación con los controles. El diagrama en colores ilustra la disminución en micras.	114
Figura 43. Curva ROC donde se representa el espesor de las capas externas de la retina (OR) en ojos derechos (OD). (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). Tabla donde se muestra el área bajo la curva de forma numérica (AUC). En negrita se señalan los valores con un poder discriminativo moderado ($\geq 0,7$).....	115
Figura 44. Curva ROC donde se representa el espesor de las capas externas de la retina (OR) en ojos izquierdos (OI). (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). Tabla donde se muestra el área bajo la curva de forma numérica (AUC). En negrita se señalan los valores AUC con un poder discriminativo moderado ($\geq 0,7$).....	115

Figura 45. Representación gráfica del adelgazamiento del espesor total de la retina macular según el patrón de la elipse en sujetos con TDAH en comparación con los controles. El diagrama en colores ilustra la disminución en micras. 121

Figura 46. Curva ROC donde se representa la combinación de las capas internas (CCG y mRNFL) junto con las capas externas en ojos derechos (OD) (FULL). (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). La tabla a la derecha muestra los valores del área bajo la curva (AUC). En negrita se señalan los valores AUC con poder discriminativo moderado ($\geq 0,7$). .. 122

Figura 47. Curva ROC donde se representa la combinación de las capas internas (CCG y mRNFL) junto con las capas externas en ojos izquierdos (OI) (FULL). (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). La tabla a la derecha muestra los valores del área bajo la curva (AUC). En negrita se señalan los valores AUC con poder discriminativo moderado ($\geq 0,7$). .. 122

Figura 48. Representación gráfica del adelgazamiento del sector horario VIIIh de forma simétrica en los ojos izquierdos y derechos en sujetos con TDAH en comparación con los controles. El diagrama en colores ilustra la disminución en micras. 126

Figura 49. Comparación de capa de RNFL peripapilares. El sujeto con TDAH (A) presenta una disminución de RNFL respecto al sujeto control (B), comprobando que esta mayor diferencia se encuentra en el sector VII (TDAH 126 μm Vs. Control 190 μm). 126

Figura 50. Comparación de densidad de perfusión a nivel macular. El sujeto con TDAH (A) presenta una disminución de densidad de perfusión respecto al sujeto control (B) en todos los sectores. 132

Figura 51. En esta imagen se muestra un ejemplo de la densidad vascular macular mediante OCTA de dos participantes del estudio. A la izquierda se muestra un paciente con TDAH que presenta los sectores disminuidos respecto al control. 134

Figura 52. En esta imagen se muestra un ejemplo de la densidad de perfusión del nervio óptico OCTA de dos participantes del estudio. A la izquierda (A) se muestra un paciente con TDAH que presenta todos los sectores disminuidos respecto al control (B). 138

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos neuropsiquiátricos más comunes en la infancia y la adolescencia, con una prevalencia global estimada entre el 5% y el 7% en niños y adolescentes (American Psychiatric Association, 2022). Aunque históricamente se pensaba que el TDAH “desaparecía con la edad”, actualmente se reconoce que muchos individuos continúan experimentando síntomas significativos hasta la edad adulta. La prevalencia del TDAH en adultos se estima en alrededor del 2,5% a nivel mundial, aunque las cifras pueden variar según la población estudiada y los criterios diagnósticos empleados (Thomas y cols., 2015). El TDAH es más frecuente en varones, siendo la relación niño:niña, 4:1 para el subtipo hiperactivo-impulsivo y 2:1 para el subtipo inatento.

El TDAH es uno de los principales motivos de consulta en los servicios de salud mental infantil. Su relevancia clínica radica en su impacto considerable en múltiples áreas del funcionamiento diario. En niños y adolescentes, el TDAH puede manifestarse en forma de dificultades académicas significativas, problemas en las relaciones sociales y familiares, así como desafíos emocionales y conductuales. Estos niños suelen tener dificultades para concentrarse en las tareas escolares, seguir instrucciones y completar trabajos escolares o tareas domésticas. Además, el TDAH suele estar asociado a otras comorbilidades psiquiátricas, especialmente problemas de conducta, depresión o ansiedad (Polanczyk y cols., 2014).

En adultos, aunque las manifestaciones pueden diferir, el impacto del TDAH es igualmente significativo. Los adultos con TDAH pueden enfrentar dificultades en el entorno laboral, con la organización personal, gestión del tiempo y la persistencia en las tareas. También suelen experimentar dificultades en relaciones interpersonales, problemas financieros y obstáculos emocionales (Biederman y cols., 2011).

Más allá del impacto directo en la vida diaria de los individuos afectados, el TDAH también representa un desafío importante para los sistemas de salud y educación. La identificación temprana y el manejo adecuado del TDAH son cruciales para mitigar estos

efectos adversos y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas (Kooij y cols., 2019).

En resumen, la alta prevalencia y la relevancia clínica del TDAH en la población infantil y adulta subrayan la necesidad de una comprensión profunda del trastorno, así como de estrategias efectivas de diagnóstico, tratamiento y apoyo a lo largo de todo el ciclo de vida de los individuos afectados.

1.1 HISTORIA

En 1952, la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) publicó la primera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), diseñado para clasificar las enfermedades mentales. En 1968, el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) hizo su primera aparición en el DSM-II bajo el nombre de "trastorno hiperkinético-impulsivo". Posteriormente, en 1987, con la publicación del DSM-III, el TDAH fue redefinido como "trastorno por déficit de atención con hiperactividad", marcando también el surgimiento de las primeras asociaciones de padres de niños afectados.

En 1992, la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo el TDAH en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) bajo el nombre de "trastorno hiperkinético". A diferencia del DSM, la CIE es más rigurosa, requiriendo un mayor número de síntomas para establecer el diagnóstico.

El TDAH fue reconocido oficialmente en 1994 cuando se incluyó en el DSM-IV como una categoría diagnóstica dentro de los "Trastornos de inicio en la infancia, niñez y adolescencia". En la versión más reciente, el DSM-V, el TDAH se describe como un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que afecta el desarrollo o el funcionamiento del individuo. Para cumplir con los criterios del DSM-V, los síntomas deben aparecer antes de los 12 años, estar presentes en al menos dos contextos (como el hogar y la escuela) y provocar un deterioro notable en el ámbito social, académico o laboral (American Psychiatric Association, 2022).

1.2 DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones de los niños con TDAH vienen registradas en la DSM-V y debe cumplir unos requisitos para su diagnóstico, requiriendo una evaluación exhaustiva y la exclusión de otras condiciones médicas, psiquiátricas o ambientales que puedan contribuir a los síntomas observados. El diagnóstico del TDAH es puramente clínico, no hay ningún marcador biológico ni pruebas objetivas para evaluarlo. Por ello se podría beneficiar de hallazgos de un marcador biológico discriminativo, como podría ser un parámetro retiniano.

Es importante comenzar el estudio desde los primeros años de la educación primaria (alrededor de los seis años), ya que a partir de esa edad la corteza prefrontal ha madurado lo suficiente como para permitir la concentración, el control de impulsos y la regulación emocional.

Estas alteraciones, deben iniciarse en la infancia (antes de los 12 años), manifestarse en 2 o más ambientes y producir una repercusión en la vida social, familiar o académica del paciente.

Se requieren tanto para la inatención como para la hiperactividad- impulsividad, 6 o más de los siguientes síntomas, que se han mantenido durante al menos 6 meses y que afectan las relaciones sociales y académicas/ laborales. Para mayores de 16 años, se requiere un mínimo de 5 síntomas (Faraone y cols., 2015).

Los síntomas son:

I. Inatención:

- No se presta atención a detalles o por descuido se cometen errores en las tareas u otra actividad.
- Dificultad para mantener la atención en tareas o actividades recreativas.
- Parece no escuchar cuando se le habla directamente.
- No sigue las instrucciones y no termina las tareas escolares o trabajos.
- Dificultad para organizar tareas y actividades.
- Evita realizar tareas que le requieren un esfuerzo mental sostenido.
- Pierde cosas necesarias para actividades o tareas.

- Distracción para estímulos externos.
- Olvida las actividades cotidianas.

II. Hiperactividad e impulsividad:

- Juguetea con las manos o los pies que se retuercen en el asiento.
- Se levantan en situaciones en las que se espera que permanezcan sentados.
Corretean en situaciones no apropiadas.
- Incapaz de jugar o estar tranquilos en actividades recreativas.
- Actúa como si estuviera “ocupado” y lo “impulsara un motor”.
- Con frecuencia habla en exceso.
- Con frecuencia responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta.
- Dificultad para esperar su turno.
- Interrumpe o se inmiscuye con otros.
- Varios síntomas están presentes en dos o más contextos (casa, escuela, trabajo...).
- Hay pruebas claras de que los síntomas interfieren a nivel social, académico o laboral.
- Los síntomas no se explican mejor por otro trastorno mental.

Según el DSM-5, el TDAH se clasifica en tres presentaciones clínicas: presentación predominantemente inatenta, presentación predominantemente hiperactiva-impulsiva y la presentación combinada, que incluye tanto síntomas de inatención como de hiperactividad-impulsividad, siendo ésta la forma más comúnmente diagnosticada en la práctica clínica.

1.3 ETIOLOGÍA

La etiología del TDAH es compleja y multifactorial, involucrando tanto factores genéticos como ambientales.

- **FACTORES GENÉTICOS**

El (TDAH) es ampliamente reconocido como una condición con una base genética significativa. La investigación en el campo de la genética ha mostrado que El TDAH es uno de los trastornos psiquiátricos con una mayor predisposición hereditaria, lo que significa que una gran proporción del riesgo de desarrollarlo puede explicarse por factores genéticos. Estudios familiares han demostrado que los parientes de primer grado de personas con TDAH tienen entre 4 y 8 veces más probabilidades de presentar el trastorno que aquellos sin un historial familiar de la condición. Además, estudios de gemelos han sido cruciales para desentrañar el papel de la genética en el TDAH. Al comparar gemelos idénticos (que comparten el 100% de su material genético) con gemelos fraternos (que comparten el 50%), los investigadores han encontrado que la concordancia del TDAH es significativamente mayor en los gemelos idénticos. Estos estudios han estimado que la heredabilidad del TDAH oscila entre el 70% y el 80% (Franke et al., 2018), lo que coloca al TDAH en un rango de heredabilidad similar a otros trastornos altamente hereditarios, como la esquizofrenia y el trastorno bipolar.

- **FACTORES AMBIENTALES**

Existen evidencias que sugieren que diversos factores prenatales y perinatales, como infecciones durante el embarazo, tabaquismo, consumo de alcohol, obesidad materna, bajo peso al nacer, parto prematuro y exposición a toxinas ambientales, pueden aumentar el riesgo de desarrollar Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH).

Además, los factores psicosociales juegan un papel importante en el desarrollo o la exacerbación de los síntomas del TDAH. Entornos familiares disfuncionales, la exposición a estrés crónico, traumas tempranos y la falta de estructura en el entorno pueden contribuir a la manifestación de este trastorno (Drechsler R y cols., 2020).

- **NEUROBIOLOGÍA**

Los estudios de neuroimagen tanto estructural como funcional en personas con TDAH muestran alteraciones en diversas áreas del cerebro, como la región prefrontal, los

ganglios basales y el cerebelo, que presentan un desarrollo más lento. Estas alteraciones causan un desequilibrio en la actividad de los neurotransmisores en esas zonas del sistema nervioso central (SNC). En general, se observa una disfunción en la recaptación presináptica de neurotransmisores, lo que resulta en una deficiencia de dopamina y noradrenalina, afectando los circuitos frontoestriado, mesolímbico y frontocerebeloso.

Como se sabe la dopamina presenta su mayor actividad en las regiones anteriores del cerebro, particularmente en el lóbulo prefrontal y contribuye a mejorar la atención sostenida y el control inhibitorio. A su vez, la noradrenalina se encuentra localizada en áreas parietales posteriores participando en el filtrado y la priorización de la información, ayudando a regular la respuesta a los estímulos (Tripp G y cols., 2009).

En el TDAH existe un desequilibrio de estos dos neurotransmisores afectando al autocontrol y las funciones ejecutivas, lo que conduce a las manifestaciones clínicas características del TDAH.

- **CAMBIOS ESTRUCTURALES EN EL CEREBRO EN TDAH**

El cerebro despliega una compleja red de funciones que sustentan una amplia gama de comportamientos. Con aproximadamente cien mil millones de neuronas, este órgano se conecta mediante neurotransmisores que son esenciales para el aprendizaje, las emociones, el razonamiento, la memoria y la atención.

El modelo pedagógico de los cuatro cerebros divide esta estructura en cuatro zonas complementarias pero distintas en función:

1. Tronco encéfalo y cerebelo: Regulan respuestas automáticas e instintivas como comer y respirar.
2. Sistema límbico: Centro emocional que alberga aprendizajes básicos, memoria y emociones involuntarias.
3. Corteza cerebral: Gestiona el pensamiento y almacena información, dividida en:
 - Lóbulo occipital para el procesamiento visual.

- Lóbulo temporal para audición, olfato y pensamiento, con el área de Wernicke en el izquierdo.
- Lóbulo parietal para sensaciones táctiles y matemáticas.
- Lóbulo frontal y corteza prefrontal, cruciales para funciones ejecutivas como concentración, control de impulsos, toma de decisiones y planificación.

La corteza prefrontal, que se desarrolla hasta los 30 años, juega un papel central en la "Percepción - Acción". En niños con TDAH, se detecta un desarrollo más lento en su proceso de maduración, afectando el rendimiento académico y social. A través de imágenes neurológicas se ha observado un menor desarrollo y función de la corteza prefrontal, así como alteraciones en los ganglios basales y el cuerpo caloso, implicados en el autocontrol y la atención. Además, se han detectado problemas en la circunvolución angular, relacionada con la gestión emocional.

En resumen, el TDAH está asociado con alteraciones estructurales y funcionales en áreas clave del cerebro, lo que impacta significativamente en el comportamiento y la capacidad de autocontrol de estos niños (Austerman J y cols., 2009)

Además, se ha observado una gran relación del TDAH con trastornos inflamatorios y autoinmunes observando: activación glial, degeneración neuronal, aumento del estrés oxidativo y la interrupción de la barrera hematoencefálica.

Estos hallazgos subrayan la complejidad neurobiológica del TDAH y respaldan la importancia de investigar biomarcadores alternativos, como los parámetros retinianos, que podrían proporcionar insights complementarios sobre las bases neurobiológicas del trastorno.

La exploración de la retina puede ofrecer una ventana única para comprender los mecanismos subyacentes del TDAH desde una perspectiva estructural y funcional, potencialmente complementando y ampliando lo que sabemos sobre las anomalías cerebrales (Tripp y cols., 2009).

2. LA RETINA COMO PARTE DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La retina es una extensión del sistema nervioso central (SNC). Como tal, está compuesta por sustancia blanca (capas plexiformes y de fibras nerviosas de la retina) y sustancia gris (capas nucleares y ganglionares).

La retina es una capa delgada y transparente ubicada en la superficie interna del ojo, que se extiende desde la ora serrata en su parte anterior hasta el nervio óptico en la posterior. Su principal función es captar la luz, convertirla en señales eléctricas y enviar esta información a través del nervio óptico al sistema nervioso central. El proceso comienza cuando la luz llega a los fotorreceptores, que transforman los estímulos luminosos en impulsos eléctricos. Estos impulsos son procesados por diferentes neuronas retinianas hasta llegar a las células ganglionares, cuyos axones forman el nervio óptico, transmitiendo la información visual al cerebro.

La transmisión de la información visual en la retina involucra varios circuitos: un circuito vertical directo, donde el impulso eléctrico pasa secuencialmente de los fotorreceptores a las células bipolares y luego a las células ganglionares. Además, existen dos circuitos horizontales donde el impulso eléctrico se propaga lateralmente en la retina, mediado por las células horizontales en la capa plexiforme externa y las células amacrinas en la capa plexiforme interna.

El espesor de la retina varía a lo largo de su extensión. Su grosor promedio es de alrededor de 300 micras, siendo más gruesa en la región peripapilar y disminuyendo progresivamente hacia la periferia.

En la fóvea, que se encuentra en el centro de la mácula, el espesor es aproximadamente la mitad en comparación con el resto de la retina posterior, debido al desplazamiento circunferencial de las capas internas de la retina en esa zona. (Geneser, 2000; Saraux y cols., 1985).

2.1 LA MÁCULA

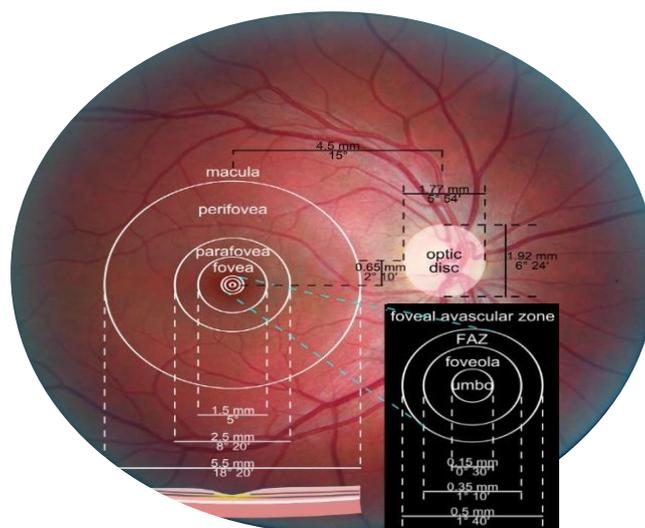
La mácula es una región altamente especializada ubicada en la parte central y posterior de la retina, responsable de funciones visuales clave. Fue descrita por primera vez entre 1782 y 1784 por Francisco Buzz (Adler, 2004). Esta zona contiene pigmentos carotenoides, como la luteína, zeaxantina y meso-zeaxantina (Arteni y col., 2015), y se distingue por tener varias capas de células ganglionares, a diferencia de la monocapa que se encuentra en la retina periférica (Apple, 1981). La mácula desempeña un papel crucial en la visión de los 18° centrales del campo visual, siendo esencial para la agudeza visual, la percepción de formas y colores, y la estereopsis (Sachdeva, 1983).

- **ANATOMÍA MACROSCÓPICA DE LA MÁCULA**

La mácula mide 5,5 mm de diámetro y se encuentra a 3,4 mm hacia el lado temporal y 0,8 mm hacia abajo del centro del disco óptico (Armadá-Maresca, 2010). Desde el punto de vista anatómico, corresponde a la parte central de la retina, aproximadamente delimitada por las arcadas vasculares temporales, que en la práctica clínica se denomina polo posterior.

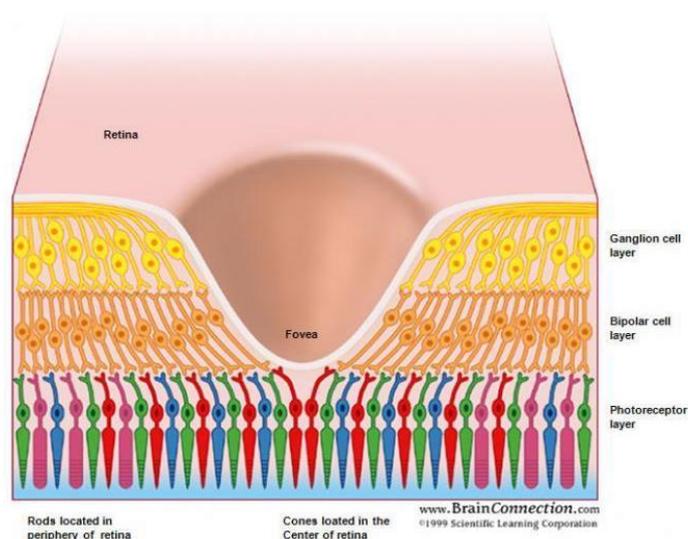
La mácula se divide en varias regiones diferentes (Figura 1):

Figura 1. Anatomía de la mácula, mostrando las regiones de la fovea, área parafoveal y área perifoveal. Se destacan el umbo, foveola y la zona avascular foveal (FAZ). Fuente: tobilobaadejumo.com.



- **Foveola:** Es una depresión central de 0,35 mm de diámetro, comúnmente denominada fovea en el ámbito clínico. En su centro se encuentra el umbo, una pequeña depresión donde la retina tiene un espesor de apenas 0,13 mm.
- **Fóvea Central:** Conocida como mácula en el ámbito clínico, esta área tiene un diámetro aproximado de 1,5 mm. Presenta una pigmentación más intensa en comparación con la retina circundante, debido a una mayor concentración de melanina en las células del epitelio pigmentario externo. Dentro de la fovea o mácula, existe una zona avascular foveal (ZAF) que carece de capilares retinianos y tiene un diámetro variable entre 0,25 y 0,6 mm, dependiendo del individuo.
- **Área Parafoveal:** Se trata de una región en forma de anillo de 0,5 mm de ancho, conocida como mácula lútea debido a la presencia de pigmentos xantófilos en las capas internas de la retina. Esta área se caracteriza por un mayor espesor en la capa de células ganglionares, la capa nuclear interna y la capa plexiforme externa de Henle. Esta configuración es el resultado de la disposición circunferencial y oblicua hacia el exterior de las células bipolares, las células ganglionares, las fibras de la capa plexiforme externa y las células de Müller en la fovea central (Figura 2).
- **Área Perifoveal:** Es una región anular más periférica, con un ancho de 1,5 mm.

Figura 2. Distribución anatómica de las células retinianas en la zona central de la mácula. La imagen muestra la disposición oblicua de las células ganglionares y bipolares, que se extienden desde la fovea hacia el área parafoveal. Fuente: Carlin G. <https://medsphere.wordpress.com>.



2.2 EL NERVIO ÓPTICO

El nervio óptico es una estructura crucial en el sistema visual, responsable de llevar la información visual desde la retina hasta el cerebro. Anatómicamente, actúa como la segunda neurona de la vía visual y está formado por los axones de las células ganglionares de la retina. Se extiende desde el disco óptico, donde los axones ganglionares se concentran y salen del ojo, hasta el quiasma óptico, donde ocurre una decusación parcial de las fibras nerviosas.

• ANATOMÍA MACROSCÓPICA DEL NERVIO ÓPTICO

El nervio óptico es una estructura esencial en el sistema visual, encargada de transmitir la información visual desde la retina hasta el cerebro. A continuación, se describen brevemente los segmentos del nervio óptico.

- **Segmento intraocular:** Se localiza dentro del globo ocular, abarcando desde la retina hasta la parte posterior del ojo, incluyendo el disco óptico y la lámina cribosa.
- **Segmento intraorbitario:** Desde la superficie posterior del ojo hasta la órbita midiendo aproximadamente 25-30mm. Se encuentra envuelto en meninges (duramadre, aracnoides y piamadre) y rodeado por grasa orbitaria. La irrigación sanguínea de este segmento proviene principalmente de las arterias ciliares posteriores cortas y la arteria central de la retina.
- **Segmento intracanalicular:** Dentro del canal óptico del hueso esfenoides.
- **Segmento intracraneal:** Desde la salida del canal óptico hasta el quiasma óptico. En el quiasma óptico, las fibras nerviosas provenientes de la mitad nasal de cada retina cruzan hacia el lado opuesto, mientras que las fibras temporales permanecen ipsilaterales. Esta disposición permite la percepción binocular y la integración de la información visual proveniente de ambos ojos en el cerebro. (Selhorst JB y cols., 2009).

- **DISCO ÓPTICO**

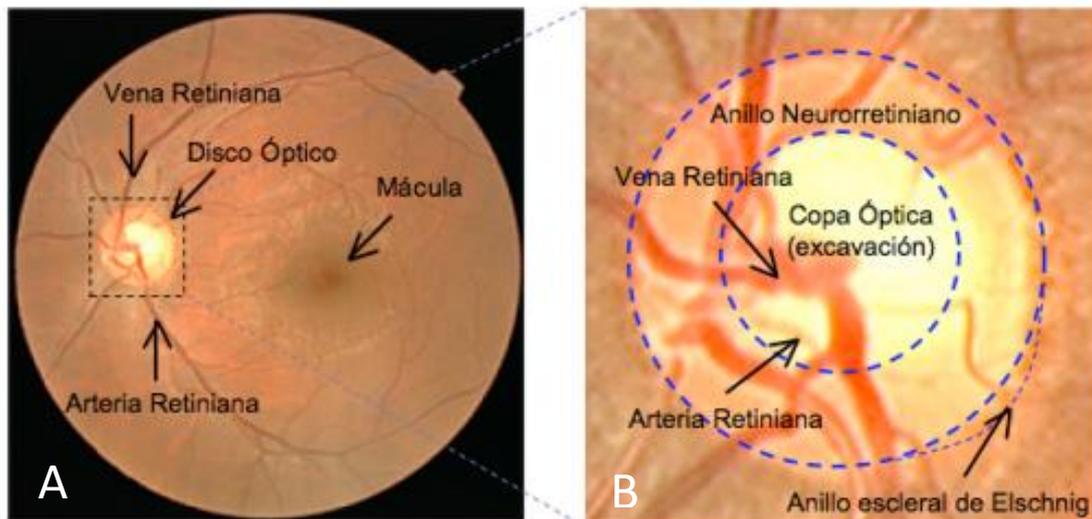
El disco óptico, también conocido como papila óptica, constituye una estructura crucial en el segmento intraocular del nervio óptico, donde convergen los axones de las células ganglionares de la retina. Con un diámetro aproximado de 1.5 mm, el disco óptico se localiza ligeramente desplazado hacia la parte nasal con respecto al polo posterior del globo ocular. Esta región es notable por carecer de fotorreceptores, lo que genera un área conocida como la "mancha ciega" en el campo visual. La región intrapapilar es el área ubicada dentro del anillo escleral de Elshing, mientras que la región peripapilar es la retina que rodea inmediatamente el exterior de dicho anillo (Figura 3). El anillo neuroretiniano se refiere al borde de tejido que se encuentra entre el anillo escleral de Elshing y el inicio de la excavación.

Se compone de las siguientes partes:

- **Borde del Disco Óptico:** Marca el límite entre la retina neural y el disco óptico.
- **Excavación Central (Copa Óptica):** Porción papilar libre de fibras nerviosas que se muestra como una depresión central más pálida dentro del anillo neuroretiniano. Su tamaño puede variar, siendo un aumento de su relación copa/disco, un indicador de glaucoma.
- **Rim Neuroretiniano:** Tejido que rodea la copa óptica, compuesto por los axones de las células ganglionares. La pérdida de grosor o palidez del rim puede indicar atrofia óptica o daño glaucomatoso (Burgoyne y cols. 2001).
- **Arteria y Vena Central de la Retina:** Estructuras vasculares que emergen del centro del disco óptico.
- **Zona Peripapilar:** Área que rodea el disco óptico y contiene fibras nerviosas y capilares. Esta región a menudo presenta un grado variable de atrofia, que se hace más evidente con el paso del tiempo. Si bien puede haber atrofas en individuos sanos, en pacientes con glaucoma son más comunes las atrofas papilares tipo beta (que implican una atrofia completa de la retina y la coroides, dejando visible la membrana de Bruch) en comparación con la población general.

- **Abertura de la Membrana de Bruch (BMO):** Zona donde la membrana de Bruch se interrumpe en el disco óptico, permitiendo la entrada y salida de los axones de las células ganglionares (Ingster-Moati y cols., 2001).

Figura 3. Imagen de la retina (A) y del disco óptico (B) (región de interés). (Valencia y cols, 2006).



2.3 HISTOLOGÍA DE LA RETINA

La anatomía histológica de la retina fue establecida por Ramón y Cajal (Ramón y Cajal, 1909). La retina es un tejido neuroepitelial que se divide en dos partes: una porción neurosensorial, responsable de convertir la luz en señales nerviosas y compuesta por las nueve capas internas, y una porción epitelial, formada por el epitelio pigmentario de la retina, que se encuentra en la parte más externa.

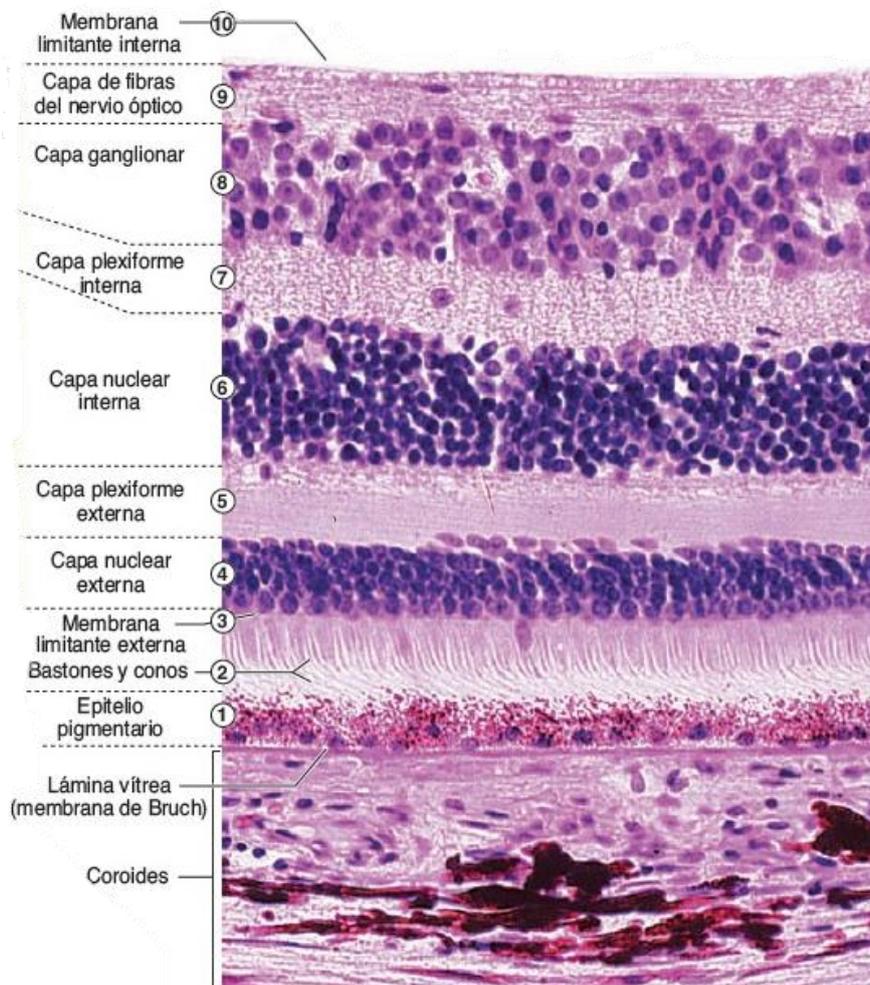
Histológicamente la retina se divide en 10 capas, desde la superficie interna (próxima al vítreo), a la externa (adyacente a la coroides) (Figura 4):

- Membrana limitante interna (MLI)
- Capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR)
- Capa de células ganglionares (GCL)
- Capa plexiforme interna (CPI)
- Capa nuclear interna (CNI)
- Plexiforme externa (CPE)
- Capa nuclear externa (CNE)

- Membrana limitante externa (MLE)
- Segmentos internos y externos de los fotorreceptores
- Epitelio pigmentario retiniano (EPR)

A continuación, revisaremos la composición de estas capas:

Figura 4. Descripción histológica de las distintas capas de la retina. Fuente: <https://apunty.com/doc/la-membrana-de-descemet-es-una-lamina-basal-muy>.



EPITELIO PIGMENTARIO DE LA RETINA

El epitelio pigmentario de la retina (EPR) consiste en una única capa de células hexagonales que están firmemente unidas por uniones zónula ocludens, creando así la barrera hematorretiniana externa. Estas células tienen su lado basal en contacto con la

membrana de Bruch y poseen microvellosidades en su superficie apical, que se entrelazan con los segmentos externos de los conos y bastones.

En la región macular, las células del EPR son más altas y contienen una mayor cantidad de gránulos de melanina (Tso y Friedman, 1967). Esta melanina absorbe la luz que no es capturada por los fotorreceptores, lo que evita su dispersión y protege a estos últimos de daños por foto-oxidación (Sarna, 1992).

El EPR cumple funciones cruciales para la visión, como la renovación activa de los fotorreceptores mediante fagocitosis y la regeneración de los pigmentos visuales. Además, esta capa celular secreta una variedad de factores esenciales para la retina, incluyendo factores neurotróficos, interleuquinas, inhibidores de metaloproteasas de matriz, factores de crecimiento y elementos vasoactivos. También facilita el transporte activo de nutrientes desde la circulación coroidea hacia los fotorreceptores, al tiempo que se encarga de eliminar los desechos de estos hacia la membrana de Bruch.

CAPA DE LOS SEGMENTOS EXTERNOS DE LOS FOTORRECEPTORES

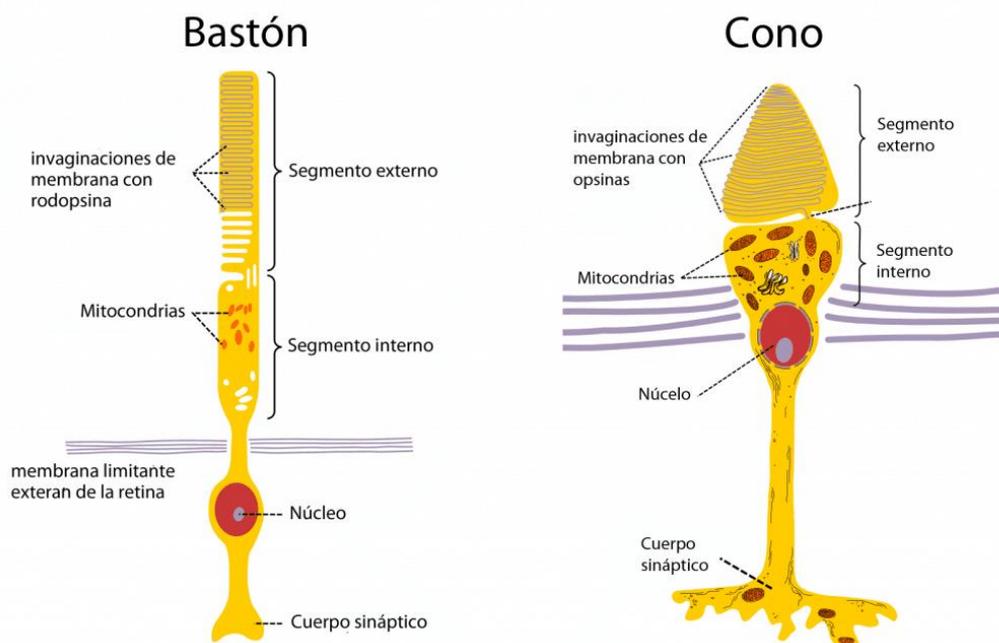
Los fotorreceptores son células altamente especializadas encargadas de convertir la luz en señales eléctricas mediante un proceso conocido como fototransducción. Están localizados en la retina externa, donde la luz atraviesa las capas internas transparentes antes de ser capturada por estas células, que están acopladas a los segmentos externos del epitelio pigmentario de la retina (EPR) (Mustafi y cols., 2009).

Hay dos tipos principales de fotorreceptores: conos y bastones, que difieren en estructura, fotorreceptores, conexiones sinápticas y distribución en la retina (Figura 5).

Los bastones son más sensibles a la luz y responsables de la visión escotópica, mientras que los conos, presentes en mayor densidad en la fóvea, son responsables de la visión fotópica y de la percepción del color. Ambos tipos de fotorreceptores tienen segmentos externos especializados donde se localizan los pigmentos visuales que inician la fototransducción: la rodopsina en los bastones y las opsinas en los conos (Regillo y cols., 2012).

La estructura y función de estos segmentos externos son cruciales para la visión y implican un constante recambio de discos y síntesis de pigmentos.

Figura 5. Estructura de los bastones y conos en la retina. Fuente: <https://tanimelody.medium.com/sentido-de-la-vista-composici%C3%B3n-1-b976c5ca7ad9>.



MEMBRANA LIMITANTE EXTERNA

La membrana limitante externa se forma a partir de las uniones entre las expansiones citoplasmáticas externas de las células de Müller. Estas expansiones se entrelazan y también se adhieren a los segmentos internos de los fotorreceptores mediante uniones adherentes. Esta estructura funciona como una barrera semipermeable que controla la difusión de proteínas de hasta 70 kDa en el espacio extracelular que rodea los segmentos internos y externos de los fotorreceptores (Omri y cols., 2010).

Asimismo, la membrana limitante externa es fundamental para establecer la polaridad apical-basal de las células fotorreceptoras y es esencial para su proceso de maduración (Stuck y cols., 2012).

CAPA NUCLEAR EXTERNA

Esta capa está formada por los núcleos de las células fotorreceptoras, que incluyen conos y bastones.

Los núcleos de los conos se organizan en una sola fila en la parte más externa de esta capa. Por otro lado, los núcleos de los bastones se distribuyen en varias filas en la sección interna de la capa nuclear externa (Kolb, 1995).

La cantidad de filas de núcleos en esta capa varía según la ubicación en la retina. En la región parafoveal, se pueden observar entre 8 y 10 filas de núcleos, mientras que, en otras áreas de la retina, generalmente hay solo 5 filas.

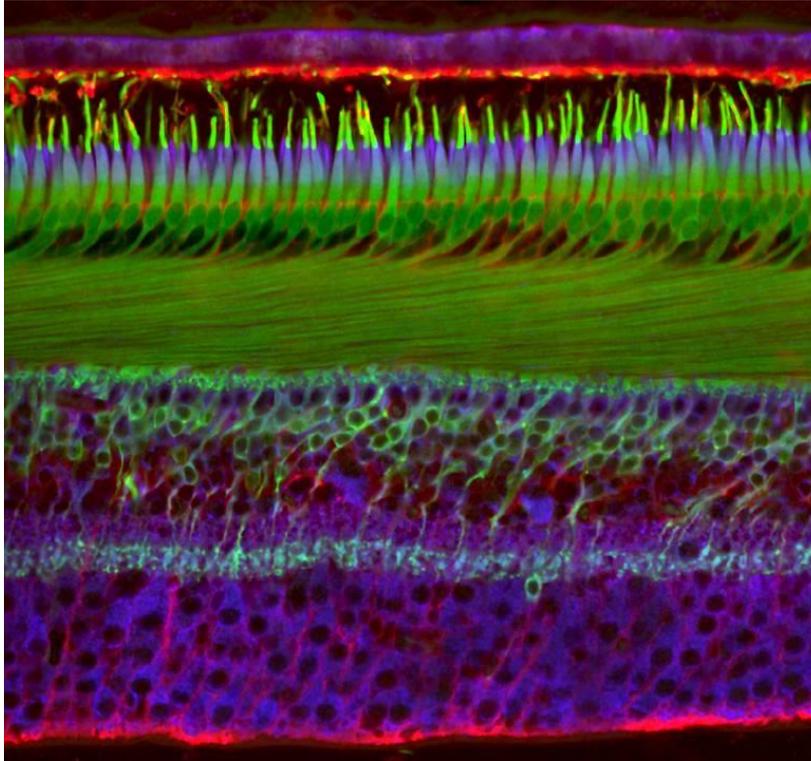
CAPA PLEXIFORME EXTERNA

En esta capa se realiza la sinapsis entre las células bipolares y los fotorreceptores, a través de las células horizontales.

En la región parafoveal, los axones de los conos están dispuestos de manera oblicua en esta capa, ya que están desplazados lateralmente con respecto a sus pedículos sinápticos.

Estos axones oblicuos, junto con los procesos de las células de Müller que los rodean, forman una estructura en empalizada conocida como la capa de fibras de Henle (Figura 6).

Figura 6. Imagen que muestra el corte transversal de la retina humana. Aparecen en la región fóveal, los axones de los conos dispuestos de forma oblicua que conforman la capa de fibras de Henle (HFC). Imagen adaptada de Cuenca y Ortuño, 2018.



CAPA NUCLEAR INTERNA

La capa nuclear interna de la retina alberga los núcleos de cuatro tipos de células: bipolares, horizontales, amacrinas y de Müller.

- **Células bipolares:** Su función es transmitir los impulsos nerviosos desde los fotorreceptores hasta las células ganglionares. Existen 11 tipos diferentes; uno está asociado a los bastones y diez a los conos. Las células bipolares de bastones se conectan con varios bastones, mientras que algunas de los conos tienen una relación 1:1, especialmente en la fóvea.
- **Células horizontales:** Estas células modulan las conexiones entre los fotorreceptores y las células bipolares. En la retina humana, hay tres tipos que interactúan principalmente con conos de diferentes longitudes de onda (Kolb, 2011).

- **Células amacrinas:** Se encargan de regular las conexiones entre las células bipolares y ganglionares. Hay 25 tipos, clasificados según el tamaño de su árbol dendrítico y la ubicación de sus terminaciones (Kolb, 1995).
- **Células de Müller:** Actúan como células gliales que brindan soporte estructural y funcional a las neuronas retinianas. Son esenciales para mantener la homeostasis extracelular y participan en la angiogénesis y en la regulación del flujo sanguíneo (Bringmann A y cols., 2006).

Además, se encuentran núcleos de células interplexiformes, que conectan la capa plexiforme interna con la externa, aunque son poco comunes y menos estudiadas.

CAPA PLEXIFORME INTERNA

Es una capa de interconexión donde se llevan a cabo las sinapsis entre las células bipolares, las células ganglionares y las células amacrinas. Como se mencionó anteriormente, Santiago Ramón y Cajal clasificó esta capa en cinco estratos diferentes de manera arbitraria (Thorpe et al., 1892).

CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES

La capa de células ganglionares en la retina alberga los cuerpos celulares de las neuronas ganglionares, así como algunas células amacrinas desplazadas. Estas neuronas son responsables de transmitir información procesada al sistema nervioso central a través del nervio óptico, reaccionando a aspectos específicos del estímulo visual, como el tamaño, la velocidad y la dirección del movimiento (Dubin, 1970). Se identifican entre 15 y 20 tipos diferentes de células ganglionares, que generalmente se organizan en una sola fila, salvo en la zona macular, donde pueden disponerse en dos o más filas (Marshak, 2009).

Se pueden clasificar en dos tipos principales:

- **Células enanas (P):** Representan el 70% de las células ganglionares en la retina central y el 50% en la periferia. Estas células proyectan hacia las capas parvocelulares del núcleo geniculado lateral y mantienen una conexión 1:1:1 con

conos y células bipolares enanas en la región macular. En la periferia, reciben información de los bastones a través de células amacrinas.

- **Células parasol (M):** Constituyen el 5% de las células en la retina central y el 15% en la periferia. Estas células proyectan a las capas magnocelulares del núcleo geniculado lateral y son principalmente responsables de la detección del movimiento.

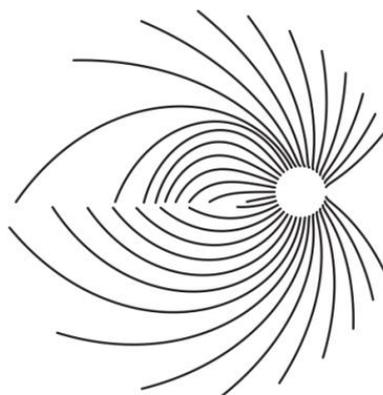
Además, hay tipos menos frecuentes, como las células koniocelulares (K), que participan en la percepción del color (Cardinali, 2007). También existe un pequeño subgrupo de células ganglionares (<5%) que son intrínsecamente fotosensibles, contienen melanopsina, y participan en la detección de la luminosidad ambiental, el reflejo fotomotor pupilar y la sincronización de los ritmos circadianos. Estas células se despolarizan con la luz y tienen respuestas más lentas pero mantenidas en comparación con los conos y bastones (Kolb, 2011).

CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS

La capa de fibras nerviosas de la retina está compuesta por los axones de las células ganglionares que se dirigen hacia el nervio óptico. Estos axones, organizados en canales creados por las prolongaciones de las células de Müller (Radius y de Bruin, 1981), se disponen en paralelo a la superficie de la retina y se concentran en la papila óptica, desde donde salen del ojo para transmitir información al sistema nervioso central. En su trayecto dentro del ojo, estos axones no presentan mielina.

Existe un orden topográfico (Figura 7) en esta capa: los axones de las células ganglionares cercanas a la papila se disponen más profundamente, mientras que los de la retina periférica se sitúan más superficialmente. Los axones de la retina nasal, superior e inferior siguen un trayecto recto hacia la papila, mientras que los de la retina temporal rodean el área foveal en un trayecto arqueado. Los axones de la fóvea forman el haz papilomacular y se dirigen directamente al borde temporal de la papila.

Figura 7. Vista esquemática de la retina. Donde se muestra la morfología del camino y trazado de las rutas de los axones de las células ganglionares. Los axones parten hasta la cabeza del nervio óptico (quedando el área circular de la derecha libre). Imagen obtenida de Bach y cols., (2018).



Los astrocitos, otro tipo de células gliales, están presentes tanto en la capa plexiforme interna como en la capa de células ganglionares.

En la región de la cabeza del nervio óptico, los axones se agrupan para formar el anillo neurorretiniano. La zona central de la papila, conocida como la excavación del nervio óptico, a menudo carece de axones y en su lugar alberga los vasos centrales de la retina y tejido conectivo (Ogden, 1976).

MEMBRANA LIMITANTE INTERNA

La capa está compuesta por la disposición lateral de las prolongaciones terminales internas de las células de Müller, que no están unidas por conexiones especializadas. Encima de estas prolongaciones se encuentra una membrana basal. La membrana limitante interna actúa como una barrera que separa la retina del humor vítreo.

2.4 VASCULARIZACIÓN DE LA RETINA

El suministro de oxígeno y nutrientes a la retina es llevado a cabo por la arteria oftálmica, que es la primera rama de la arteria carótida interna (Figura 8). Esta arteria da origen a dos sistemas vasculares: la arteria central de la retina, que irriga las capas internas, y la circulación coroidea, que nutre a los fotorreceptores y al epitelio pigmentario.

La arteria central de la retina se adentra en el nervio óptico aproximadamente a un centímetro detrás del globo ocular y se divide en ramas superiores e inferiores, las cuales se subdividen en ramas temporales y nasales para abastecer los cuatro cuadrantes de la retina. Las arterias retinianas transcurren por la capa de fibras nerviosas, cerca de la membrana limitante interna (MLI), mientras que sus arteriolas penetran en las capas más profundas de la retina interna, formando dos redes capilares (externa e interna) a ambos lados de la capa nuclear interna.

En el polo posterior, coexisten varios plexos vasculares: superficial, intermedio, profundo y el plexo capilar radial peripapilar. El flujo del plexo superficial procede de la arteria central de la retina y se encuentra localizado a nivel de la capa de células ganglionares (Boyd, 2012). El plexo intermedio está situado por encima de la capa nuclear interna, y el plexo profundo, por debajo de dicha capa. Estos plexos tienen anastomosis verticales con el plexo capilar superficial.

El plexo capilar radial peripapilar nutre la capa de fibras nerviosas con un trayecto paralelo a estas, diferenciándose del resto de los plexos que siguen un patrón lobular (Justice y Lehmann, 1976).

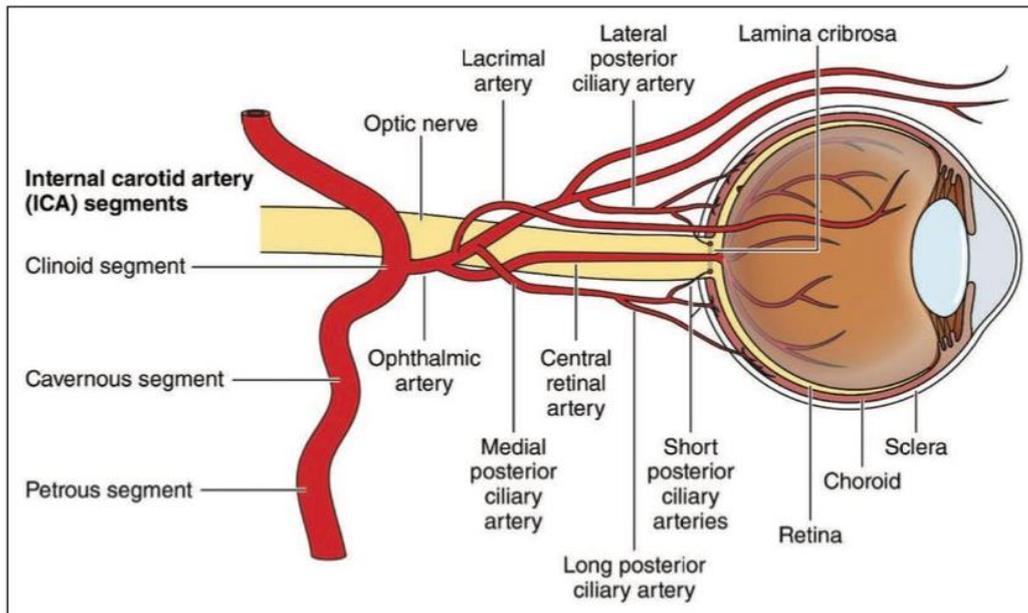
En algunos individuos, se encuentra presente una variante anatómica llamada arteria ciliarretiniana que irriga el haz papilomacular y la fovea. Se ha visto en un 15-20% de la población y en un 32% según hallazgos angiográficos.

Las arterias retinianas presentan una capa media de tejido muscular hasta sus divisiones de segundo orden, donde se transforman en arteriolas. Los capilares de la retina están constituidos por células endoteliales, una membrana basal y pericitos, y sus conexiones intercelulares crean la barrera hematorretiniana interna, que previene la extravasación de plasma y nutrientes.

La coroides, un tejido heterogéneo de 200 a 300 micras de grosor, satisface las demandas metabólicas de la retina externa y posee el mayor flujo sanguíneo por unidad de volumen en el cuerpo, siendo siete veces más elevado en la zona macular que en la periferia. Esta estructura se origina de las arterias ciliares posteriores cortas y largas, que son ramas de la arteria oftálmica, y se divide en tres capas: la capa de Haller (que

contiene los grandes vasos), la capa de Sattler (con vasos de tamaño intermedio) y la capa de Ruysch o lámina coriocapilar (formada por capilares fenestrados con paredes permeables) (Curcio y cols., 2010).

Figura 8. Esquema de la anatomía de la vascularización ocular (Brian y cols. 2021).



Las arterias y venas de la coroides no discurren paralelamente, y el drenaje venoso se realiza a través de las venas vorticosas.

La irrigación de la zona foveal se basa en las ramas distales de las arterias ciliares cortas, que están asociadas con la región de mayor presión de perfusión y flujo sanguíneo en la coroides.

La fovea contiene una zona central avascular de 600 micras de diámetro, donde sólo están presentes los fotorreceptores (conos), que reciben nutrientes de la coroides, eliminando la necesidad de una red capilar retiniana (Escalada y cols., 2008). La organización vascular de la coroides es lobular, excepto bajo la mácula, donde adopta un patrón de panal de abeja.

3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

El avance de la tomografía de coherencia óptica (OCT) ha transformado el campo de la oftalmología al ofrecer una técnica de diagnóstico rápida, no invasiva, reproducible y segura, capaz de proporcionar imágenes bidimensionales en vivo de alta resolución de cortes transversales del segmento posterior, tanto de la retina como de la coroides y del nervio óptico. Proporciona un mejor diagnóstico, tratamiento y seguimiento de numerosas patologías retinianas.

3.1 RECUERDO HISTÓRICO DE LA OCT

A pesar de su gran importancia diagnóstica en la actualidad, la historia de la tomografía de coherencia óptica (OCT) es relativamente reciente. En 1989, David Huang y su equipo fueron pioneros en aplicar los principios de la interferometría de baja coherencia para capturar imágenes tomográficas de alta resolución de tejidos biológicos vivos (Huang, 1991). Esta técnica, conocida como OCT, abrió nuevas posibilidades en diversos ámbitos médicos, especialmente en oftalmología. La capacidad de la OCT para ofrecer imágenes histológicas en vivo y en tiempo real de manera no invasiva ha propiciado un gran número de publicaciones que han confirmado su utilidad clínica.

En 1993, Fercher y Swanson lograron, de manera independiente, obtener las primeras imágenes de patologías retinianas utilizando un sistema de OCT acoplado a un biomicroscopio de lámpara de hendidura. Dos años después, en 1995, aparecieron los primeros estudios que validaron la aplicación clínica de la OCT en el análisis de diversas patologías maculares, como el desprendimiento neurosensorial, agujero macular, membrana epirretiniana, edema macular y coriorretinopatía central serosa (Puliafito y cols., 1995).

Ese mismo año, la OCT se aplicó también al estudio del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas en la zona peripapilar, especialmente en pacientes con glaucoma, donde se identificaron diferencias significativas en la capa de fibras nerviosas en comparación con individuos sanos (Schuman y cols., 1995).

En 1996, se lanzó al mercado la primera OCT comercial, la OCT 100®. Sin embargo, su uso se consolidó con los modelos mejorados de Carl Zeiss (Carl Zeiss Meditec AG, Dublín, CA): la OCT 2000® en el año 2000 y la OCT 3 o OCT Stratus® en 2002. Este último se convirtió en un sistema de referencia para la obtención de imágenes tomográficas de la retina, alcanzando gran difusión tanto en el ámbito comercial como científico.

Los primeros modelos de OCT eran de dominio temporal (TD-OCT), que utilizaban un único detector y generaban escaneos axiales (A-scans) mediante el movimiento de un espejo que alteraba el haz de referencia para examinar el tejido en diferentes planos de profundidad, logrando una resolución axial de aproximadamente 10 μm . No obstante, esta tecnología presentaba críticas por el tiempo prolongado necesario para adquirir imágenes, lo que limitaba su uso en pacientes menos colaboradores debido a la influencia de movimientos oculares y parpadeos.

La OCT de dominio espectral (SD-OCT), introducida en 2001, representó una mejora significativa. Este sistema eliminó la necesidad de movimientos mecánicos internos, permitiendo escanear simultáneamente todas las capas de la retina con una velocidad de adquisición de hasta 312,500 A-scans por segundo, lo que redujo drásticamente el tiempo de captura de imágenes (Gabriele y cols., 2011). La SD-OCT también mejoró la resolución axial a 2 μm , aunque inicialmente la capacidad de procesamiento no alcanzaba la velocidad de captura. En 2002, Wojtkowsky y sus colaboradores publicaron las primeras imágenes del iris, cristalino, mácula y papila óptica en humanos usando SD-OCT. Con el tiempo, se optimizó la velocidad de procesamiento de imágenes, facilitando su aplicación en clínica e investigación.

Simultáneamente, la OCT comenzó a extenderse a otras estructuras oculares además de la retina. En 1994, Izatt y su equipo publicaron las primeras imágenes del segmento anterior del globo ocular obtenidas mediante esta técnica.

3.2 PRINCIPIOS FÍSICOS DE LA OCT

El funcionamiento de la tomografía de coherencia óptica (OCT) se asemeja al de los ultrasonidos, pero utiliza luz en lugar de ondas sonoras. Ambos procedimientos se fundamentan en la medición del tiempo que tarda en regresar una onda reflejada y su intensidad tras impactar en un tejido. Sin embargo, dado que la luz se mueve casi un millón de veces más rápido que el sonido, la OCT puede lograr una resolución hasta diez veces superior a la de la ecografía (Chamorro, 2008).

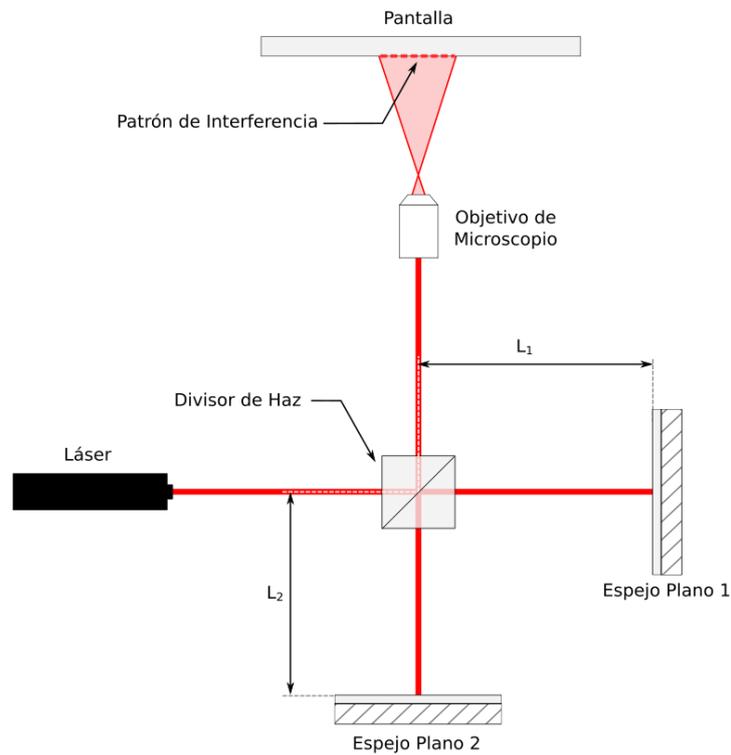
Según el principio de Huygens, una onda que se propaga en el espacio está formada por un frente de onda que al avanzar puede originar otro nuevo frente de onda en cualquier punto de su interior produciéndose así una nueva perturbación. A esta superposición de ondas se le denomina interferencia. Los interferómetros son instrumentos utilizados para medir la longitud de onda de un haz de luz monocromático.

Para las ondas acústicas, medir el tiempo de retardo entre la onda incidente y la reflejada es relativamente simple utilizando cristales piezoeléctricos. No obstante, este método no es aplicable a las ondas luminosas debido a la velocidad extremadamente alta de la luz, medida en femtosegundos ($1\text{fs} = 1 \times 10^{-15}$ segundos).

La incorporación del interferómetro de Michelson en 1887 abordó este problema, y la mayoría de los dispositivos de OCT actuales se fundamentan en esta tecnología. Este interferómetro (figura 9) separa un rayo de luz en dos trayectorias distintas: una va al "brazo de referencia", que recorre un camino de longitud fija en un medio controlado, mientras que la otra se dirige hacia el tejido que se está analizando, experimentando cambios de acuerdo a las características del medio que atraviesa.

La luz reflejada de ambos brazos se recombina en un punto común, y el patrón de interferencia resultante es registrado y analizado.

Figura 9. Interferómetro de Michelson. Fuente: Wikipedia http://es.wikipedia.org/wiki/Interferómetro_de_Michelson



Este patrón de interferencia permite inferir los cambios que la luz del brazo de prueba ha sufrido al interactuar con el tejido analizado. Al comparar el tiempo de retraso y la intensidad de la luz reflejada en relación con el brazo de referencia, se puede determinar la ubicación y el grosor de las estructuras oculares evaluadas, lo que resulta en una imagen axial (A-scan). Mediante la combinación de múltiples A-scans adyacentes, se puede crear una imagen bidimensional, conocida como tomografía o B-scan.

La interferencia que ocurre entre la luz reflejada por el tejido y la del brazo de referencia es capturada por un fotodetector, cuya señal es procesada electrónicamente y mostrada en un ordenador. Sin embargo, la habilidad para detectar estas interferencias depende de la diferencia en la longitud de los dos trayectos de luz; esta detección solo es viable cuando dicha diferencia es menor que la mitad de la longitud de coherencia de la luz, lo que se logra al utilizar luz de baja coherencia (Muñoz-Negrete y cols., 2011).

En resumen, la OCT se fundamenta en la interferometría de baja coherencia, lo que permite medir distancias con gran precisión. La coherencia de la luz define la capacidad

de las ondas luminosas para interferir entre sí en el tiempo. En la interferometría convencional, que utiliza longitudes de onda altamente coherentes, la interferencia ocurre a distancias de varios metros. En la OCT, este fenómeno se limita a distancias de micrómetros mediante el uso de fuentes de luz de banda ancha, como diodos superluminiscentes o láseres de pulsos ultracortos (láseres de femtosegundos).

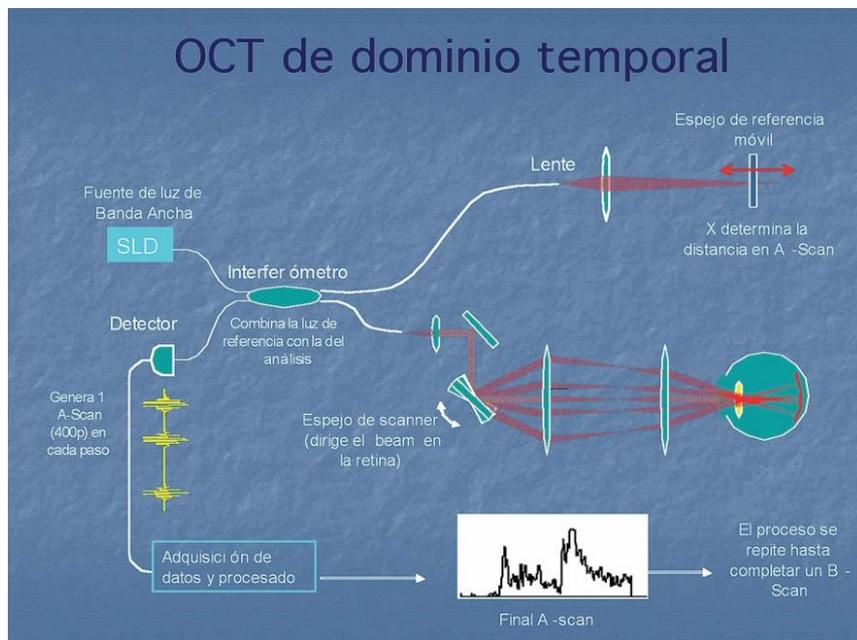
En la OCT, la fuente de luz es un diodo que emite pulsos cortos de luz de banda ancha (con una longitud de coherencia corta) en el espectro infrarrojo (820 a 830 nm, dependiendo de la generación del equipo). La ventana de diagnóstico óptima, donde la absorción de energía luminosa por los tejidos es mínima, se encuentra entre 600 y 1,200 nm, un rango que incluye la luz infrarroja. A medida que aumenta la longitud de onda, la dispersión de la luz disminuye, lo que mejora la calidad de la imagen (Chamorro y cols, 2008).

Para que dos haces de luz coherente interfieran de manera constructiva, deben originarse de puntos situados a una distancia menor que la mitad de la longitud de coherencia del haz. Esto implica que la longitud de los caminos recorridos por ambos haces debe ser casi idéntica.

Siguiendo esta premisa, los dispositivos de OCT de dominio temporal (Figura 10) utilizaban un espejo móvil interno para ajustar la longitud del recorrido del brazo de referencia, alineándola con la distancia exacta de cada estructura en el tejido y analizando cómo se modifica la luz incidente del brazo de prueba en cada punto.

De esta manera, se obtenía una imagen axial (A-scan) de cada área del tejido. Sin embargo, la necesidad de este movimiento mecánico limita la velocidad del sistema a aproximadamente 2.000 escaneos por segundo.

Figura 10. Funcionamiento de la OCT de dominio temporal. <https://secoir.org/wp-content/uploads/2022/09/2011-Cap-37-Principios-para-la-interpretacion-de-las-imagenes-de-tomografia-de-coherencia-optica.pdf>

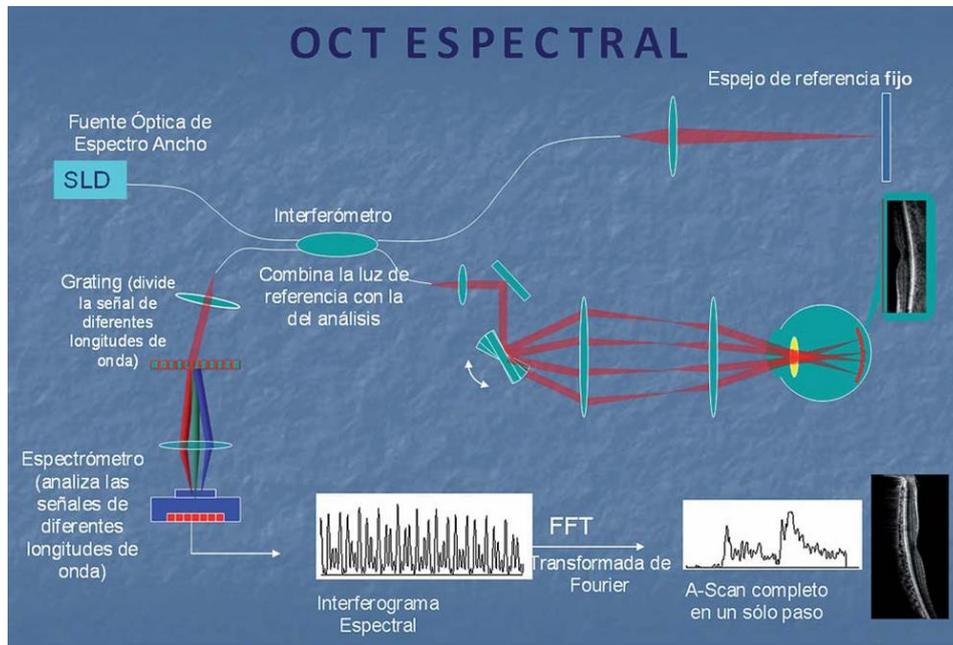


Ante la necesidad de aumentar la velocidad en la adquisición de imágenes, se desarrollaron dispositivos que emplean la OCT de dominio espectral (Figura 11) o de dominio de Fourier.

En estos sistemas, el espejo de referencia se mantiene fijo, lo que significa que la longitud del trayecto del brazo de referencia permanece constante. La información se obtiene de manera simultánea de todas las estructuras de la muestra al analizar el espectro de interferencia resultante de la recombinación de la luz reflejada en el brazo de referencia con las longitudes de onda reflejadas en el brazo de prueba.

La luz que se refleja desde las diversas estructuras del tejido pasa a través de un colimador que difracta los rayos y los separa según sus frecuencias, lo que permite su detección simultánea por un dispositivo de carga acoplada. Un espectrómetro resuelve esta combinación de interferencias aplicando la transformada de Fourier para calcular la profundidad de origen de las radiaciones. Finalmente, la señal es capturada por un fotodiodo y convertida a formato digital.

Figura 11. Funcionamiento de la OCT de dominio espectral. <https://secoir.org/wp-content/uploads/2022/09/2011-Cap-37-Principios-para-la-interpretacion-de-las-imagenes-de-tomografia-de-coherencia-optica.pdf>



La resolución axial en la tomografía de coherencia óptica (OCT) está determinada por la longitud de coherencia de la luz utilizada. En los sistemas de OCT de dominio temporal (TD-OCT), la resolución alcanza aproximadamente 10 micras, mientras que en los dispositivos de OCT de dominio espectral (SD-OCT), esta mejora a alrededor de 5 micras, dependiendo del equipo específico.

En cuanto a la resolución transversal, esta se ve afectada por el ancho del haz de luz incidente y por la calidad de los medios ópticos que atraviesa, así como por cualquier aberración óptica presente en el ojo.

En la TD-OCT, la resolución transversal es de aproximadamente 20 micras, mientras que en la SD-OCT puede variar entre 12 y 20 micras, dependiendo del dispositivo utilizado.

3.3 CORRELACIÓN ANATÓMICA ENTRE OCT E HISTOLOGÍA RETINIANA

Cuando un rayo de luz incide sobre un tejido, puede ser absorbido, dispersado o transmitido. La parte de la luz que se convierte en calor al ser absorbida se da en materiales opacos. La luz que logra continuar su trayectoria a través del tejido se considera luz transmitida, mientras que la dispersión ocurre por variaciones en el índice de refracción del medio, lo que modifica aleatoriamente la dirección de la luz. La luz que se dispersa en sentido opuesto a la dirección original se denomina luz reflejada. Así, la reflectividad se refiere a la fracción de radiación que un tejido es capaz de reflejar.

Cada tipo de tejido presenta características específicas de reflectividad:

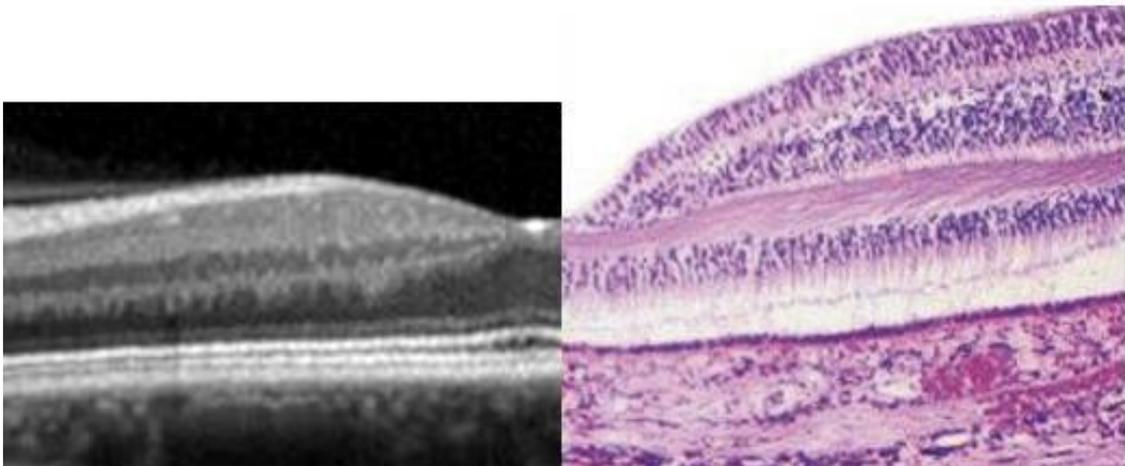
- **Alta Reflectividad:** Un tejido con alta reflectividad bloquea parcialmente o totalmente la luz, reflejando una gran parte de la radiación incidente. Ejemplos de tejidos con alta reflectividad incluyen la membrana limitante interna, la capa de fibras nerviosas, y áreas de fibrosis o exudados lipídicos.
- **Baja Reflectividad:** Los tejidos con baja reflectividad presentan poca resistencia al paso de la luz, reflejando menos radiación. Esto es característico de zonas de edema o cavidades quísticas serosas.

En el dispositivo Cirrus de Zeiss, utilizado en esta tesis, las imágenes se presentan en una escala de grises, donde el blanco representa la máxima reflectividad y el negro la mínima. Las características ópticas de las capas externas influyen en la reflectividad de las capas internas, por lo que la imagen OCT de un tejido es el resultado de la combinación de la reflectividad del tejido en sí y las propiedades ópticas de las capas superficiales (Muñoz-Negrete y cols., 2011).

La OCT permite evaluar y mostrar las características del tejido en función de su reflectividad, generando imágenes bidimensionales de alta resolución en vivo que son muy similares a la histología retiniana, razón por la cual a menudo se les denomina "biopsias ópticas" (Figura 12). En estas imágenes, es posible distinguir las diferentes capas de la retina según sus niveles de reflectividad específicos. Por ejemplo, el humor vítreo, que está compuesto en un 99% por agua, aparece en la OCT como un área

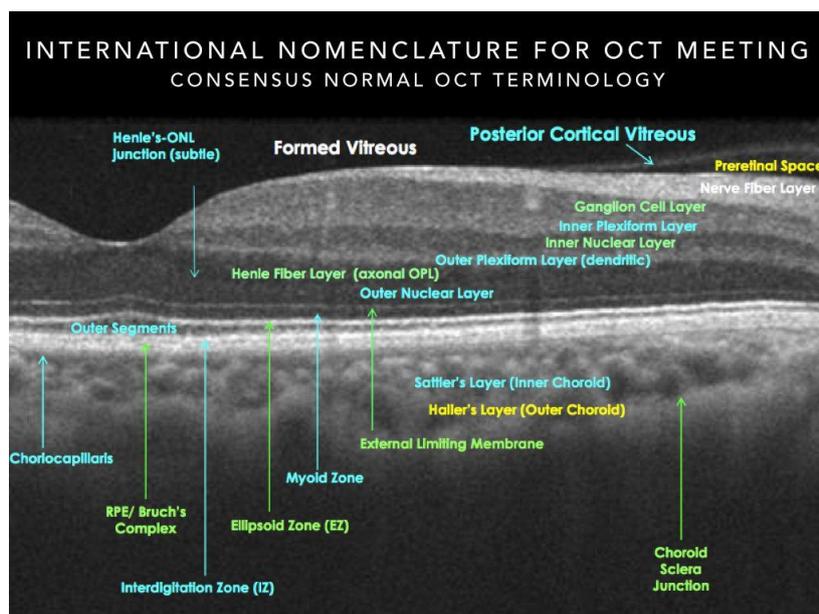
ópticamente vacía, sin reflectividad. Otras capas, como la membrana limitante interna y la capa de fibras nerviosas, se presentan con alta reflectividad.

Figura 12. Comparación entre la estructura tomográfica y la histología de un corte transversal en la región foveal. Adaptado de Mendoza y cols., 2005.



En conclusión, la OCT ofrece una representación detallada de las estructuras retinianas (Figura 13), permitiendo una correlación precisa con la histología ocular. Estas imágenes proporcionan una visión detallada de la anatomía ocular, facilitando el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías oculares y neurológicas.

Figura 13. Nomenclatura internacional de los términos tomográficos para OCT de la región macular (Schachat y cols., 2018)



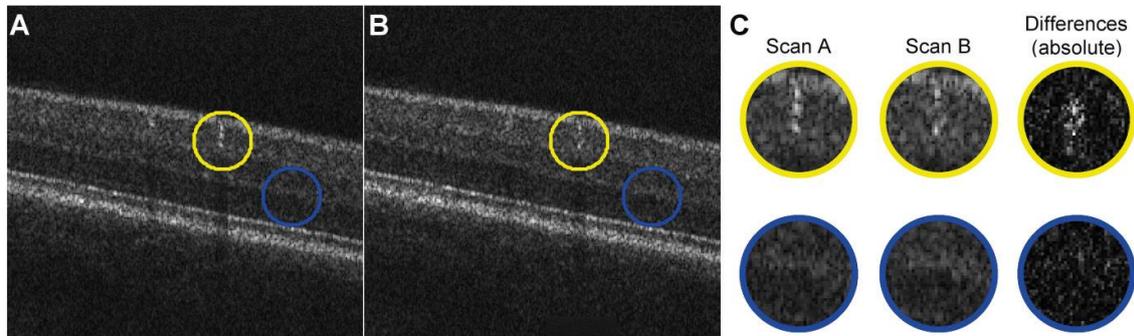
3.4 PRINCIPIOS DE LA OCTA

Durante los últimos 50 años, la evaluación de la vascularización retiniana ha sido realizada principalmente mediante angiografía con fluoresceína (AF), considerada el *gold standard* en este campo. Este método, basado en los principios de luminiscencia y fluorescencia, utiliza fluoresceína sódica como colorante para visualizar la vascularización retiniana. Aunque efectivo, es un procedimiento invasivo que conlleva riesgos de reacciones adversas, desde leves como náuseas, hasta grave como anafilaxia y paro cardíaco. Estas limitaciones han impulsado el desarrollo de técnicas alternativas, como la Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA), que ofrece una evaluación no invasiva de la microvasculatura retiniana sin necesidad de contraste, eliminando así los riesgos asociados (Rocholz R y cols., 2019).

La Angiografía mediante Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA) ha representado un avance significativo en el campo de las técnicas de imagen, convirtiéndose en una herramienta crucial para el estudio de la patología retiniana. Esta técnica permite analizar la estructura vascular de la retina en tiempo real, inmediatamente después de la captura de las imágenes, sin la necesidad de utilizar contrastes, ya que analiza no solo la intensidad de la luz reflejada, sino también los cambios temporales en la reflexión causados por partículas en movimiento, como el flujo de eritrocitos a través de los vasos. Ofrece un elevado nivel de detalle, permitiendo además la evaluación de las diferentes profundidades de la retina. La OCTA proporciona una imagen no invasiva de la red capilar retiniana, la Zona Avascular Foveal (ZAF) y la circulación coroidea (Wylegala A y cols. 2018).

La OCTA es un examen tridimensional (3D) basado en el contraste de movimiento, donde el flujo sanguíneo se extrae de imágenes consecutivas en serie. El perfil de reflectividad de una sola línea de escaneo en el tejido, conocido como escaneo modo A (1D), se combina para formar una imagen tomográfica de corte transversal (escaneo modo B, 2D). Al ensamblar múltiples escaneos modo B, obtenidos de forma rápida y con poca separación, se generan imágenes volumétricas 3D (Figura 14).

Figura 14. "Comparación de Imágenes de OCTA en Diferentes Momentos para la Detección de Flujo Vascular". Esta imagen presenta dos capturas de OCTA, denominadas Scan A y Scan B, obtenidas en momentos diferentes. La imagen ilustra la diferencia absoluta entre ambas capturas, destacando las áreas donde se observa un cambio en la señal. Esta variación indica la presencia de flujo vascular en las zonas donde las imágenes difieren. (Rocholz R y cols.; 2018).



El software de los dispositivos OCTA segmenta automáticamente la retina y la coroides en varias capas, diferenciando entre el tejido estático y el flujo eritrocitario. Los datos de flujo 3D de cada capa se convierten en una imagen bidimensional frontal (en-face). La mayoría de las plataformas OCTA generan tanto imágenes en face como imágenes modo B de la OCT estructural, con una superposición del flujo vascular codificada por colores en escala de grises (Zhang A. y cols; 2015).

- **SEMIOLÓGÍA BÁSICA DE LA OCTA**

La tomografía de coherencia óptica con angiografía (OCTA) genera un extenso volumen de datos que, cuando son procesados mediante software avanzado, pueden proporcionar biomarcadores cuantitativos útiles para identificar y evaluar patologías vasculares en la retina. Este software de segmentación de OCTA permite visualizar los diferentes plexos vasculares de la retina en una vista "en face", produciendo cuatro imágenes principales: el plexo capilar superficial, el plexo capilar profundo, la capa avascular (zona avascular foveal), y la capa coriocalilar.

Las imágenes de OCTA se capturan utilizando equipos de OCT de dominio espectral (SD-OCT), como los modelos Zeiss Cirrus o Heidelberg Spectralis, así como equipos de OCT de fuente de barrido (swept-source OCT, SS-OCT). Estos equipos han avanzado significativamente en términos de sensibilidad y velocidad de escaneo, lo que permite obtener imágenes de alta resolución y con mayor rapidez.

Las capas vasculares retinianas segmentadas mediante OCTA se dividen en dos complejos principales, como se detalla en la figura 15:

1. Complejo Vascular Superficial (CVS):

- **Plexo capilar radial peripapilar (PCRP):** Formado dentro de la capa de fibras nerviosas de la retina, es responsable de su vascularización. La red capilar es más densa en la región arcuata, coincidiendo con el área de mayor grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas (RNFL).
- **Plexo vascular superficial:** Delimitado por la membrana limitante interna (MLI) y la interfase entre la capa plexiforme interna (IPL) y la capa nuclear interna (INL). Se ubica en la capa de células ganglionares, formando una red vascular continua, uniforme y con paredes homogéneas. En el caso de la OCT de Cirrus es el plexo vascular que se analiza.

2. Complejo Vascular Profundo (CVP):

- **Plexo capilar intermedio:** Situado entre las interfases IPL-INL e INL-EPL. En sujetos sanos, este plexo capilar desaparece a unos 8-9 mm de la fovea.
- **Plexo capilar profundo:** Localizado entre las interfases IPL-INL y EPL-ENL. Este plexo está compuesto por capilares estrechos con numerosas interconexiones y anastomosis horizontales y radiales, siendo vasos más pequeños con mayor densidad vascular (Jia, Y. y cols., 2020).

Figura 15. Nomenclatura de las distintas capas obtenidas tras la segmentación mediante OCTA. Angiografía por tomografía de Coherencia Óptica. Ponencia oficial de la SEO 2021.

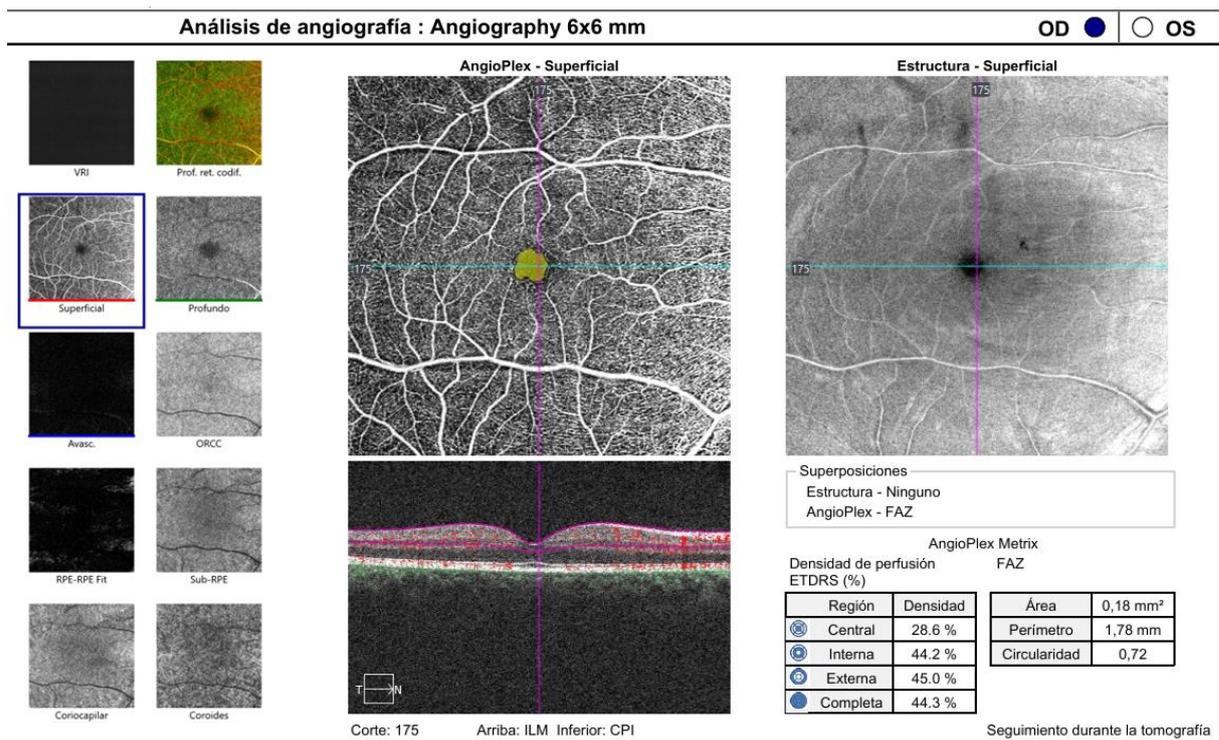
Segmentación basada en la OCT estructural	Capas retinianas	Segmentación basada en la señal de flujo de la OCTA	
Plexo Capilar Superficial (PCS)	CFN (Capa de Fibras Nerviosas)	Plexo Capilar Radial Peripapilar (PCRP)	Complejo Vascular Superficial (CVS)
	CCG (Capa de Células Ganglionares)	Plexo Vascular Superficial (PVS)	
	CPI (Capa Plexiforme Interna)		
Plexo capilar profundo (PCP)	CNI (Capa Nuclear Interna)	Plexo Capilar Intermedio (PCI)	Complejo vascular profundo (CVP)
	CPE (Capa Plexiforme Externa)	Plexo Capilar Profundo (PCP)	

3. ZONA AVASCULAR FOVEAL (ZAF):

La OCTA permite un análisis detallado de la ZAF (Figura 16), una zona circular libre de capilares en la mácula central, que marca el centro de la fovea. Esta área tiene una alta densidad de fotorreceptores y una importante actividad metabólica, siendo un marcador clave del estado visual y de la función foveal.

El tamaño de la ZAF refleja el estado del lecho capilar retiniano en el área macular y está relacionado con la severidad de la no perfusión capilar. En el borde de la ZAF, el plexo superficial está bien delimitado y es menos denso, mientras que la red vascular del plexo profundo es mucho más compacta (Spaide, R. y cols., 2020)

Figura 16. Imagen de OCTA Cirrus donde se muestran los distintos plexos vasculares analizados "En face". Se analiza específicamente el plexo superficial. Además, muestra la FAZ de color amarillo.



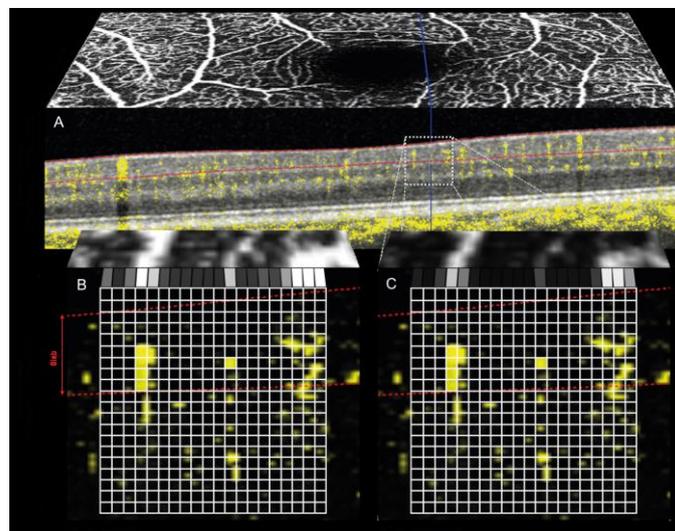
- **MEDICIÓN DE LA DENSIDAD VASCULAR (DV) Y FLUJO SANGUÍNEO**

En la angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA), la densidad vascular se visualiza mediante una proyección de suma, que calcula la intensidad de la señal OCTA dentro de una capa específica del tejido (slab). Este proceso suma los valores de OCTA a lo largo de la profundidad del slab y los representa en una imagen en "en face".

- **Proyección de suma:** Un vaso sanguíneo superficial grande, indicado por la flecha roja, produce un valor de suma elevado (por ejemplo, $s = 4$), mientras que un capilar pequeño, señalado por la flecha azul, da un valor de suma menor (por ejemplo, $s = 1$) (Figura 17).
- **Configuración de contraste:** La configuración del contraste determina cómo se traduce el valor de suma en tonos de blanco en la imagen en "en face". Con una configuración de contraste de 1:2, el capilar pequeño se muestra al 50% de blanco y el vaso grande aparece completamente blanco, 100%. En contraste, con una configuración de 1:8, el capilar pequeño se vuelve casi invisible (12.5% de blanco), mientras que el vaso grande se muestra con un 50% de blanco, evitando la sobreexposición (Rocholz R. y cols., 2019)

Este ajuste de contraste es fundamental para una visualización precisa de la densidad vascular, facilitando un análisis detallado de la microvasculatura retiniana (Figura 17).

Figura 17. Ilustración de la proyección de suma y configuración de contraste para el cálculo de la imagen en "en face" de OCTA. Rocholz R. y cols., 2019



3.5 APLICACIONES DE LA OCT Y OCTA EN TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

En los últimos años, la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) y la Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA) han revolucionado la investigación en el campo de los trastornos neurológicos al permitir la evaluación detallada de la retina, una extensión directa del sistema nervioso central. Estos avances han hecho posible identificar cambios estructurales y vasculares en la retina que reflejan las alteraciones neurodegenerativas subyacentes en diversas enfermedades neurológicas.

Uno de los ejemplos más estudiados es la **esclerosis múltiple (EM)**, donde la OCT ha mostrado un adelgazamiento significativo de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) y la capa de células ganglionares (CCG), correlacionándose con la pérdida axonal y el daño neuronal en el cerebro. Varios estudios (Petzold A y cols., 2017) han revelado que la reducción del grosor de la GCL está asociada con la discapacidad acumulada y la progresión de la enfermedad en pacientes con EM.

Además, en el **glaucoma**, tradicionalmente visto como una enfermedad ocular, se han descubierto vínculos con la neurodegeneración más amplia, observando la pérdida progresiva de las capas retinianas similares a las vistas en enfermedades neurológicas. Un estudio indicó (Weinreb y cols., 2014) que los cambios en la microvascularización detectados por OCTA podrían reflejar el compromiso vascular a nivel del nervio óptico, sugiriendo un solapamiento entre el glaucoma y las patologías neurodegenerativas.

En la **enfermedad de Alzheimer (EA)**, la OCT y la OCTA han demostrado cambios en la microvascularización y en el grosor retiniano, que podrían estar relacionados con los procesos neurodegenerativos y la acumulación de beta-amiloide en el cerebro. Un estudio (Cunha y cols., 2016) encontró una reducción significativa en la densidad vascular de la retina y un adelgazamiento de la capa de células ganglionares en pacientes con EA, sugiriendo que estos cambios podrían servir como biomarcadores tempranos de la enfermedad.

La **enfermedad de Parkinson (EP)** también ha sido objeto de estudios recientes que han utilizado la OCT y la OCTA para identificar anomalías retinianas. Investigaciones (La Morgia y cols., 2018) han documentado una reducción en el grosor de la retina,

especialmente en la GCL y la RNFL, lo cual está relacionado con la pérdida de dopaminérgicos en la retina y el cerebro, que caracteriza esta enfermedad.

En el **trastorno del espectro autista (TEA)**, un estudio (García-Medina y cols. 2020) reciente comparó los grosores de las capas intraretinianas y densidad vascular entre individuos con TEA y controles neurotípicos. Se observó una tendencia hacia un mayor grosor macular y de las capas de fibras nerviosas peripapilares (pRNFL) en los sectores inferiores, así como, mayor densidad y perfusión vascular macular y del nervio óptico en los sujetos con TEA.

Estos hallazgos subrayan el potencial de la OCT y la OCTA no solo en la caracterización de las enfermedades neurodegenerativas, sino también en la identificación de posibles biomarcadores que podrían ser útiles para el diagnóstico temprano y la monitorización del tratamiento. En este contexto, mi tesis se centra en investigar las diferencias en las capas de la retina y la microvascularización retiniana en el **trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)**, una condición neuropsiquiátrica en la que el uso de estas tecnologías podría revelar nuevas perspectivas sobre los cambios neurobiológicos asociados.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DEL TRABAJO

La justificación de esta tesis se fundamenta en la necesidad de comprender mejor los sustratos neurobiológicos subyacentes al Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), una de las condiciones neuropsiquiátricas más comunes en la infancia y que persiste en un porcentaje considerable de individuos hasta la edad adulta. El TDAH se caracteriza por síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad, los cuales impactan significativamente en la calidad de vida de los pacientes y representan un desafío considerable para el manejo clínico.

En los últimos años, la investigación ha avanzado en el estudio del TDAH, sugiriendo que este trastorno no solo involucra alteraciones funcionales, sino también cambios estructurales y vasculares que podrían ser detectados mediante técnicas de neuroimagen. Sin embargo, existe una necesidad crítica de explorar nuevos biomarcadores no invasivos que puedan proporcionar información valiosa sobre la neurobiología del TDAH. En este contexto, la retina emerge como una ventana accesible al cerebro, dado que comparte un origen embriológico común con el sistema nervioso central (SNC) y posee una arquitectura neurológica compleja que puede reflejar cambios neurodegenerativos o disfuncionales presentes en el TDAH.

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) y la Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA) son tecnologías innovadoras que permiten la evaluación detallada y no invasiva de las capas retinianas y la microvascularización en la retina. La OCT ha sido ampliamente utilizada para medir el grosor de las distintas capas retinianas, mientras que la OCTA proporciona imágenes de alta resolución de la microvascularización retiniana sin necesidad de inyectar agentes de contraste. Estas herramientas han demostrado su utilidad en el estudio de diversas enfermedades neurológicas y oftalmológicas, revelando cambios que no solo afectan la estructura retiniana, sino que también podrían estar asociados con procesos patológicos en el cerebro.

En el caso del TDAH, la utilización de la OCT y la OCTA para estudiar las diferencias en las capas de la retina y la microvascularización retiniana entre pacientes con TDAH y

sujetos normotípicos representa una nueva frontera en la investigación de este trastorno. Estudios recientes han sugerido que las alteraciones en la conectividad y la neurovascularización cerebral, que son características en el TDAH, podrían estar reflejadas en la retina. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones previas han utilizado neuroimagen cerebral para evaluar estos cambios, y no se ha explorado suficientemente el potencial de la retina como un biomarcador accesible y práctico en el TDAH.

Además, esta investigación tiene el potencial de abrir nuevas vías para el uso de la OCT y la OCTA en la práctica clínica, no solo en el diagnóstico de TDAH sino también en la evaluación de la respuesta al tratamiento y la evolución del trastorno. La retina, por su accesibilidad y la precisión de las técnicas de imagen, podría convertirse en una herramienta clave en el manejo clínico del TDAH, permitiendo una evaluación más rápida, menos invasiva y potencialmente más económica que las actuales técnicas de imagen neurológica.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

El objetivo principal de esta tesis doctoral es identificar y analizar las diferencias en el espesor de la retina y sus distintas capas, así como en la microvascularización en sujetos con TDAH, utilizando OCT y OCTA, en comparación con individuos normotípicos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Analizar las características sociodemográficas de la población de estudio.
2. Evaluar el espesor de las capas retinianas y del nervio óptico mediante OCT, incluyendo:
 - Espesor total de la retina.
 - Espesor de las segmentaciones de la retina: capas internas y capas externas (OR).
 - Espesor de la capa de células ganglionares (CCG).
 - Espesor de la capa de fibras nerviosas maculares (mRNFL).
 - Combinaciones de capas retinianas: CCG + mRNFL y CCG + mRNFL + OR.
 - Espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilares.
3. Investigar la microvascularización, el plexo vascular superficial (SVP) a nivel macular y en el nervio óptico mediante OCTA, incluyendo:
 - Densidad vascular y densidad de perfusión en la región macular.
 - Evaluación de la Zona Avascular Foveal (FAZ).
 - Densidad de perfusión e índice de perfusión en la región del nervio óptico.
4. Evaluar la capacidad diagnóstica de las diferencias en los parámetros morfológicos y vasculares en ambos grupos.

MATERIAL Y MÉTODO

MATERIAL Y MÉTODO

Esta Tesis Doctoral fue concebida y llevada a cabo en el Hospital General Universitario Morales Meseguer (HGUMM) en la Región de Murcia, España. El proyecto cuenta con la aprobación del Comité de Ética del HGUMM y se ha realizado siguiendo los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.

El estudio es de carácter descriptivo, prospectivo, observacional y de tipo caso-control. Se llevó a cabo una evaluación oftalmológica exhaustiva de cada participante en el estudio durante una única consulta médica.

1. POBLACIÓN A ESTUDIO

En este estudio se han reclutado 100 individuos, con edades comprendidas entre 10 y 26 años, de los cuales fueron 50 sujetos con TDAH y 50 controles sanos apareados de forma aproximada en edad y sexo, con la finalidad de crear una muestra homogénea.

Se seleccionaron sujetos con TDAH procedentes del Centro de Formación Integral “ADAHI” cuyas siglas corresponden a Asociación de Ayuda al Déficit de Atención con más o menos Hiperactividad. Fue fundada en 1999 y actualmente dispone de seis sedes en la Comunidad de Murcia, en las localidades de Cartagena, Murcia, Torre Pacheco, Alcantarilla, La Unión y Fuente Álamo. Ofrecimos información sobre el estudio y los sujetos interesados en participar se pusieron en contacto con nosotros de forma voluntaria. Los controles fueron seleccionados de una base de datos de los pacientes que habían asistido al HMM en el periodo comprendido desde el 1 de enero de 2020 al 12 de diciembre de 2021. Se seleccionaron de forma apareada con los sujetos TDAH de forma aproximada en edad y sexo, y se les ofreció la participación de manera voluntaria.

Todos los individuos que participaron en el estudio firmaron una hoja con información para el paciente, con una descripción general del estudio, beneficios y riesgos de la participación y confidencialidad (ANEXO I). También firmaron un consentimiento informado (ANEXO II).

1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los participantes incluidos en el estudio debían cumplir los siguientes requisitos:

1. Etnia caucásica.
2. Edad comprendida entre 10 y 26 años.
3. Diagnóstico de TDAH, confirmado por al menos dos especialistas.
4. Mejor agudeza visual corregida igual o mayor a 20/40.
5. Error refractivo de menos de 6 dioptrías esféricas y 2,5 de cilindro.
6. Exploración oftalmológica normal.

Los criterios de inclusión de los controles son los mismos salvo el 3.

1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Presencia de enfermedad oftalmológica activa.
2. Malformaciones oculares de origen congénito.
3. Ambliopía.
4. Antecedentes de enfermedades oculares.
5. Parámetros técnicos de OCT:
 - Calidad de la imagen ≤ 25
 - Artefactos debido a movimientos o descentramientos
 - Falta de segmentación automática de las capas de la retina

2. CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

Todos los participantes fueron debidamente informados y decidieron participar en este estudio de manera voluntaria y sin ninguna obligación, firmando un consentimiento informado en cada caso (Anexo II). Los datos clínicos obtenidos se gestionaron conforme a las normativas de seguridad establecidas en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Únicamente se extrajeron de las historias clínicas aquellos

datos que eran pertinentes para la investigación. Esta extracción fue realizada por el investigador principal, quien se encargó de asegurar la confidencialidad de la información clínica de cada participante en este estudio. Todos los datos recopilados fueron codificados para garantizar su anonimato. Solo el investigador principal tuvo acceso a esta codificación, lo que le permitió asociar los datos con los participantes.

3. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

Se recopilaron datos demográficos como la edad y el sexo de todos los participantes en el estudio, junto con una historia clínica completa. Cada sujeto fue sometido a un examen oftalmológico exhaustivo que abarcó la evaluación de la mejor agudeza visual corregida utilizando un proyector de optotipos (Topcon ACP8), la refracción automática (Topcon KR 800), y la determinación del equivalente esférico, calculado como la suma algebraica del defecto esférico y la mitad del defecto cilíndrico [Esfera + (Cilindro/2)]. También se llevó a cabo un examen biomicroscópico con lámpara de hendidura (Carl Zeiss Meditec AG), un examen de fondo de ojo tras la dilatación pupilar, así como la medición de la longitud axial y la queratometría utilizando un topógrafo corneal (Pentacam HR).

4. EXPLORACIÓN MEDIANTE SD-OCT CIRRUS (CARL ZEISS MEDITEC)

Todos los participantes fueron evaluados con el dispositivo SD-OCT Cirrus 5000 con Angioplex (software version 11.0, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) (Figura 18) por el investigador principal.

Figura 18. OCT CIRRUS 5000 obtenida de <https://www.zeiss.com/meditec/us/c/advancing-smart-oct-cirrus-5005000.html>



4.1 ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA MÁCULA

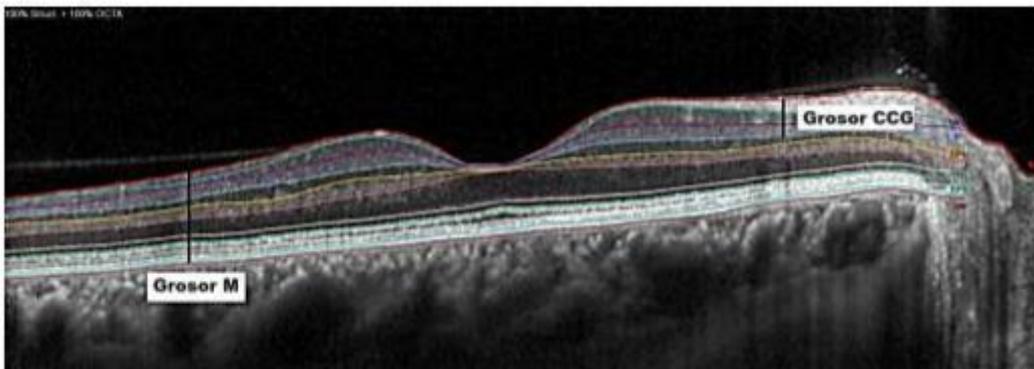
Las capas de la retina se segmentaron automáticamente utilizando el software prototipo del dispositivo comercial. Se evaluaron las siguientes capas en la región macular:

- Espesor total de la retina, que incluye desde la membrana limitante interna (MLI) hasta el epitelio pigmentario de la retina (Figura 19).
- Espesor de las capas internas que incluyen: capa de fibras nerviosas maculares, capa de células ganglionares y capa plexiforme interna.
- Espesor de las capas externas, que comprenderían en la OCT cirrus todas las capas del espesor total de la retina a excepción de la capa de fibras nerviosas maculares, capa de células ganglionares y capa plexiforme interna.

Adicionalmente, se analizaron de forma individual capas específicas como (Figura 19):

- Capa de células ganglionares (CCG) junto con la capa plexiforme interna (IPL).
- Capa de fibras nerviosas maculares (mRNFL).

Figura 19. Imagen la retina macular de OCT Cirrus. Se aprecia marcado el espesor de la capa de células ganglionares junto con la capa plexiforme interna (IPL) que se considera CCG según la terminología de Cirrus. También se aprecia como grosor M en espesor total de la retina (Arzuaga y cols., 2021).



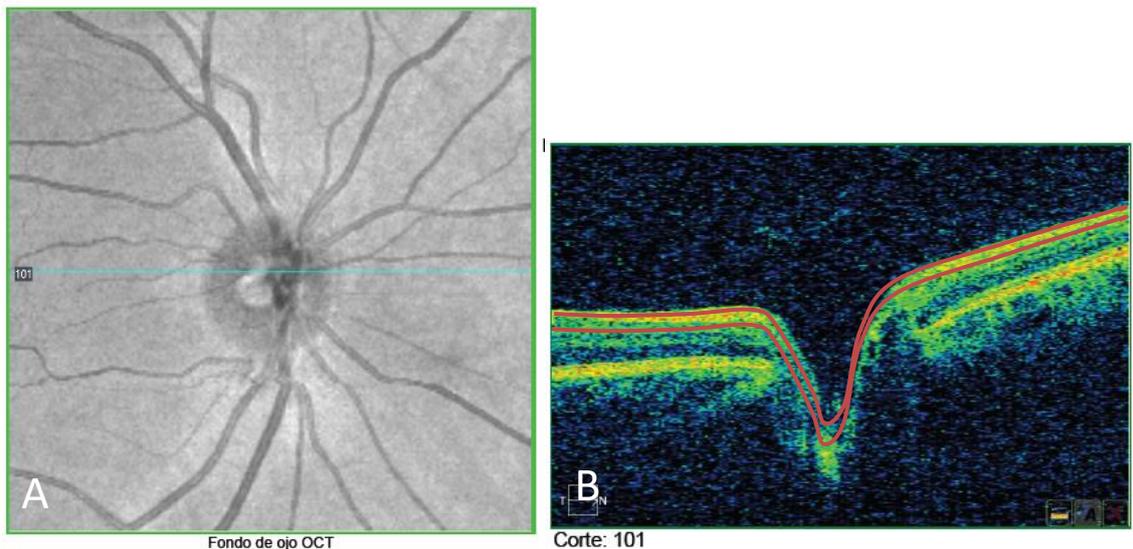
También se estudiaron combinaciones de capas:

- Capa de células ganglionares y capa de fibras nerviosas maculares.
- Capa de células ganglionares, capa de fibras nerviosas maculares y capas externas de la retina.

4.2 ESTUDIO ESTRUCTURAL DEL NERVIÓ ÓPTICO

Se estudió en primer lugar el espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilares (pRNFL) (Figura 20).

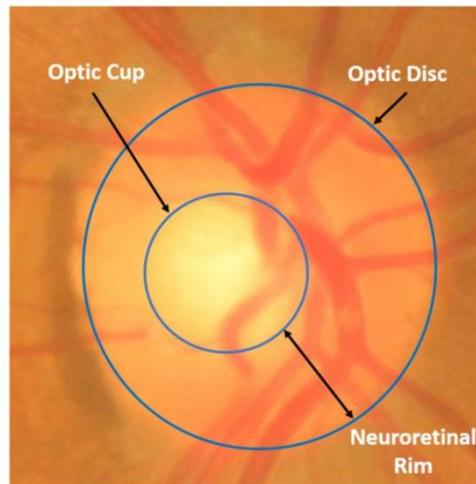
Figura 20. OCT estructural de nervio óptico A. Se muestra la imagen de fondo de ojo con el nervio óptico y el corte horizontal de la OCT. B. Se muestra la capa RNFL peripapilares marcada en rojo.



Y además se estudian otros parámetros del nervio óptico que se explican a continuación:

- **RIM área (Área del Borde):** Se refiere al área de tejido neural que rodea la excavación (o "copa") del nervio óptico. Este tejido contiene las fibras nerviosas que forman el nervio óptico.
- **Área del disco óptico:** Es la medida del área total del disco óptico, que es la región donde las fibras nerviosas de la retina se agrupan para formar el nervio óptico. El tamaño del disco óptico varía entre individuos. Es importante conocer el área del disco para interpretar correctamente otros parámetros como el tamaño de la copa (cup) y el rim. Un disco grande puede tener una copa grande sin que esto necesariamente indique la afectación del nervio óptico o glaucoma (Figura 21).

Figura 21 Estructuras anatómicas del nervio óptico, incluyendo la copa óptica, el disco óptico y el anillo neuroretiniano. <https://franjaocular.com/puntos-clave-para-el-diagnostico-del-paciente-con-glaucoma/>



- **Volumen de la copa:** Mide el volumen de la excavación o "copa" dentro del disco óptico.
- **Average CD Ratio (Relación Copa/Disco Promedio):** Es la relación entre el diámetro de la excavación (copa) y el diámetro total del disco óptico, promediada entre las direcciones vertical y horizontal. Es un indicador general del tamaño relativo de la excavación dentro del disco óptico. Un valor alto sugiere que la copa ocupa una gran proporción del disco, lo que puede ser indicativo de daño glaucomatoso.
- **Average thickness (Grosor Promedio de la Capa de Fibras Nerviosas Retinianas - RNFL):** Se refiere al grosor promedio de la capa de fibras nerviosas que recubre la retina alrededor del disco óptico.
- **Vertical CD Ratio (Relación Copa/Disco Vertical):** Es la relación entre la altura de la copa (en la dirección vertical) y la altura total del disco óptico. Es particularmente útil porque los cambios glaucomatosos suelen afectar primero la dimensión vertical del nervio óptico, por lo que un aumento en esta relación puede ser un signo temprano de glaucoma.
- **Diámetro de disco:** Se refiere al diámetro horizontal o vertical del disco óptico (Jindra LF y cols. 2014)

4.3 ESTUDIO DE LA MICROVASCULARIZACION DE LA MACULA Y NERVIÓ ÓPTICO

El estudio de la microvascularización retiniana se llevó a cabo utilizando el tomógrafo OCT Cirrus con la técnica de Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA) (Figura 25).

El análisis se centró en las siguientes regiones y estructuras vasculares (Figuras 22 y 23):

1. Microvascularización Macular:

El enfoque principal del estudio fue el plexo vascular superficial, que se encuentra en las capas más internas de la retina, específicamente en la capa de fibras nerviosas (NFL) y la capa de células ganglionares (CCG).

2. Microvascularización del Nervio óptico

El estudio del Plexo capilar radial peripapilar (PCRPP) permitió evaluar la densidad vascular y la perfusión del nervio óptico.

Figura 22. Representación de la microvascularización retiniana en las diferentes capas de la retina. Imagen derecha: Figura esquemática que presenta las definiciones de los límites del "slab" según Spectralis, Avanti y Cirrus. Aparece marcado en rojo el plexo superficial analizado en este estudio (Cirrus). Fuente: www.he-academy.com/Retinal-Layers-Interactive.

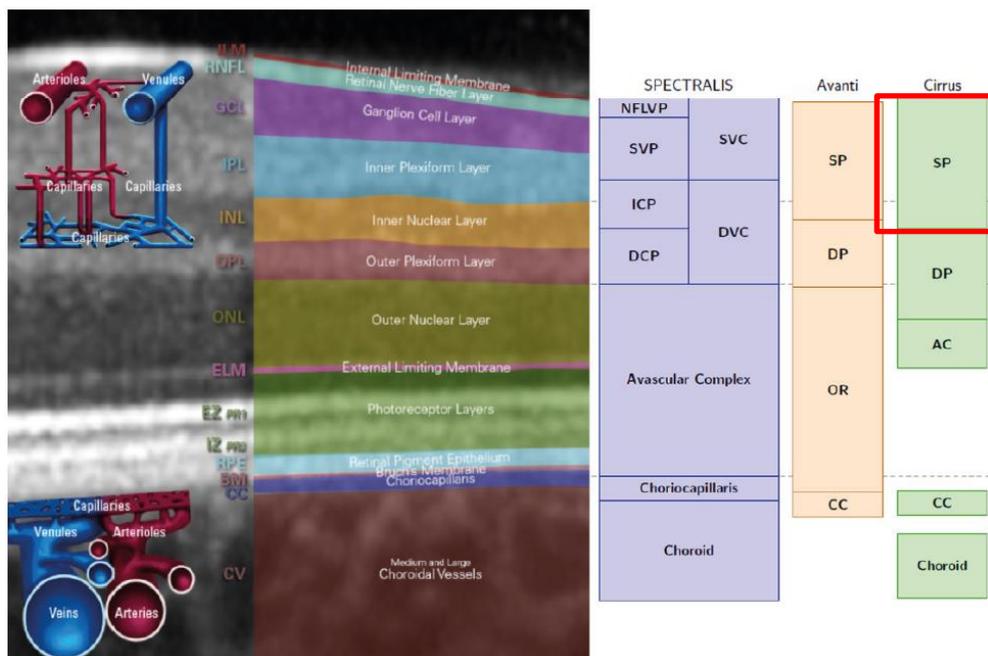
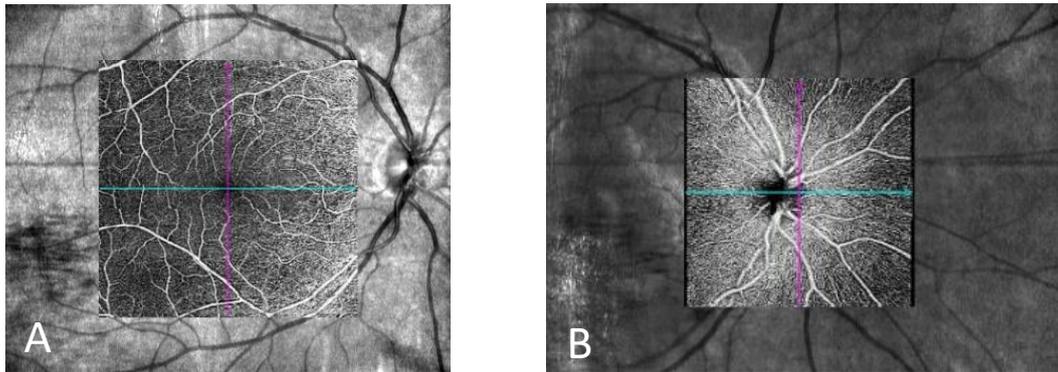


Figura 23. Imagen del Plexo Vascular Superficial en la OCT Cirrus a nivel macular (A) y del nervio óptico (B).
Imágenes obtenidas de Cirrus.



4.4 PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

En primer lugar, para el análisis de la **OCT estructural** macular y del nervio óptico:

- El **Protocolo Macular Cube 512x128** (Figura 24) se utilizó para el análisis detallado de la mácula, proporcionando una imagen tridimensional precisa de la región macular, que abarca un área de 6x6 mm alrededor de la fovea. Durante este escaneo, el dispositivo genera 512 líneas A (de exploración horizontal) y 128 líneas B (de exploración vertical), lo que permite obtener una representación completa de las distintas capas de la retina en esta zona. A partir de estos datos, es posible realizar segmentaciones automáticas específicas, como la de la capa de células ganglionares, tal como se observa en la figura 25.

Figura 24. Protocolo de adquisición de imágenes maculares mediante el escaneo Macular Cube 512x128 en OCT Cirrus.

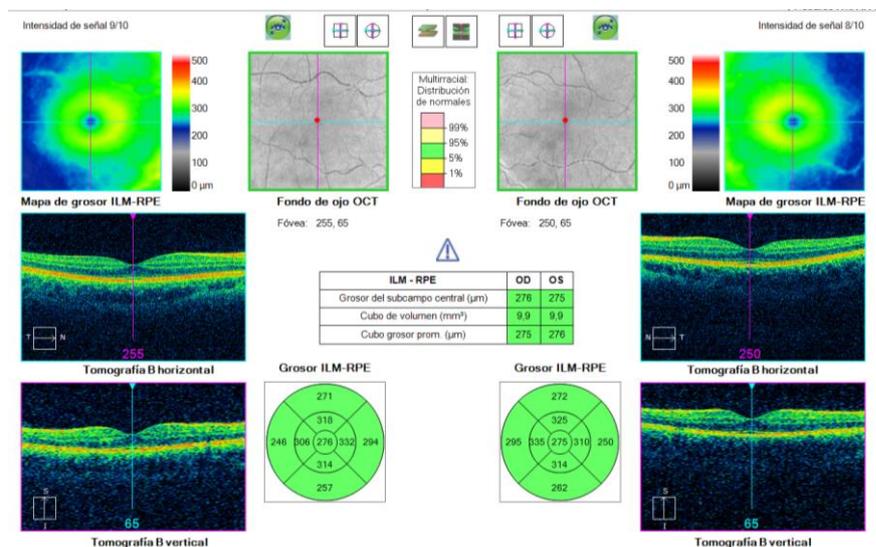
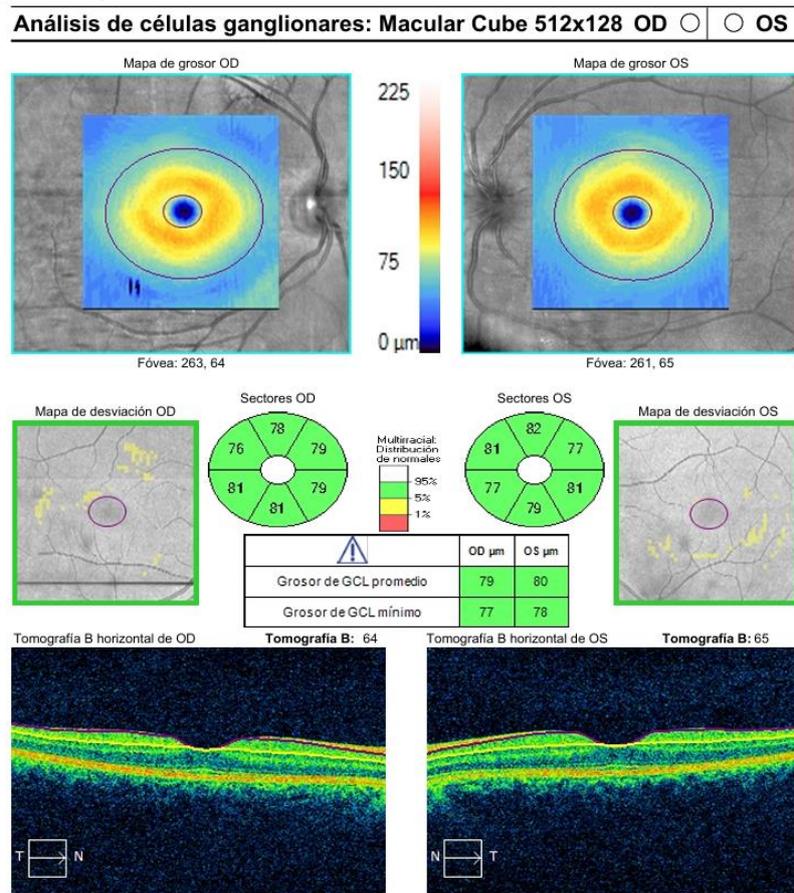
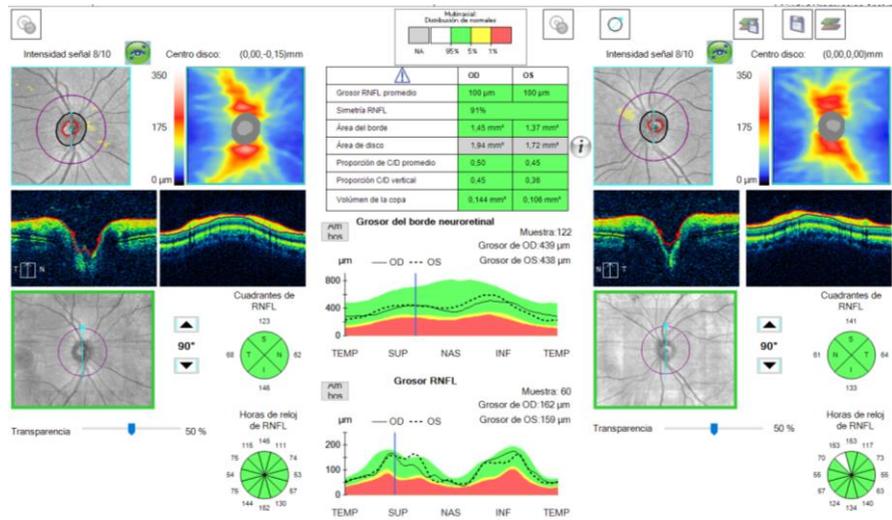


Figura 25. Segmentación de la capa de células ganglionares obtenida a partir del protocolo Macular Cube 512x128 en OCT Cirrus.



- El **Protocolo Optic Nerve Cube 200x200** se emplea para el análisis detallado del disco óptico, proporcionando imágenes tridimensionales de la cabeza del nervio óptico y su entorno inmediato. Este escaneo cubre un área de 6x6 mm centrada en el disco óptico, utilizando 200 líneas A y 200 líneas B para generar una imagen precisa. Este protocolo es especialmente útil para analizar el grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilares (pRNFL), un parámetro clave en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades como el glaucoma y otras neuropatías ópticas (Figura 26).

Figura 26. Protocolo de adquisición de imágenes mediante el escaneo Optic Nerve Cube 200x200 en OCT Cirrus.



En segundo lugar, para los análisis de la vascularización, se recurre a la **angiografía por OCT (OCTA)**, que permite visualizar el flujo sanguíneo en la retina sin necesidad de inyecciones de contraste.

- El **Protocolo Macular OCTA 6x6 mm** evalúa la densidad de los vasos sanguíneos y la perfusión en la región macular. Este tipo de análisis se enfoca en la plexiforme interna de la retina, desde la membrana limitante interna. Los parámetros clave obtenidos incluyen la densidad vascular (VD) (figura 27) y la densidad de perfusión (DP) (figura 28).

Figura 27. Análisis de densidad vascular (mm/mm^2) con Protocolo Macular OCTA Cirrus 6x6 mm.

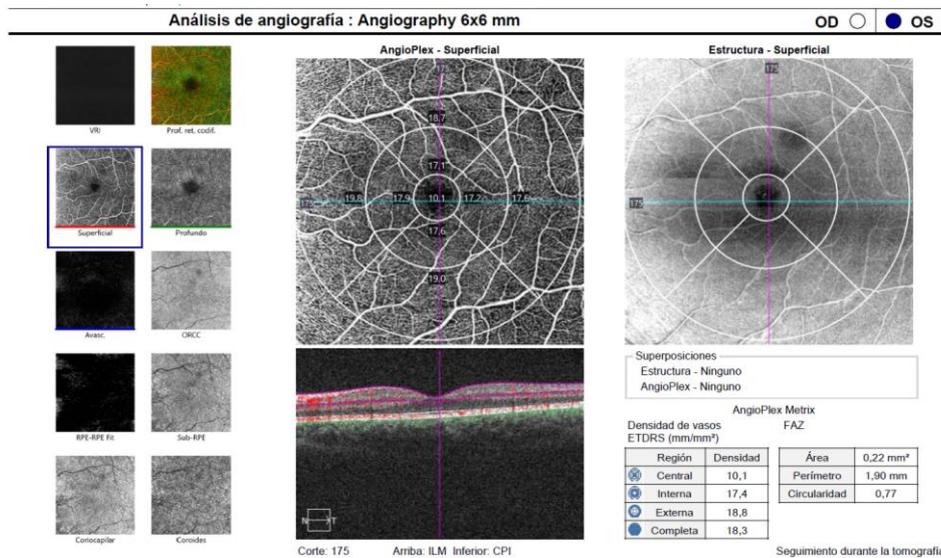
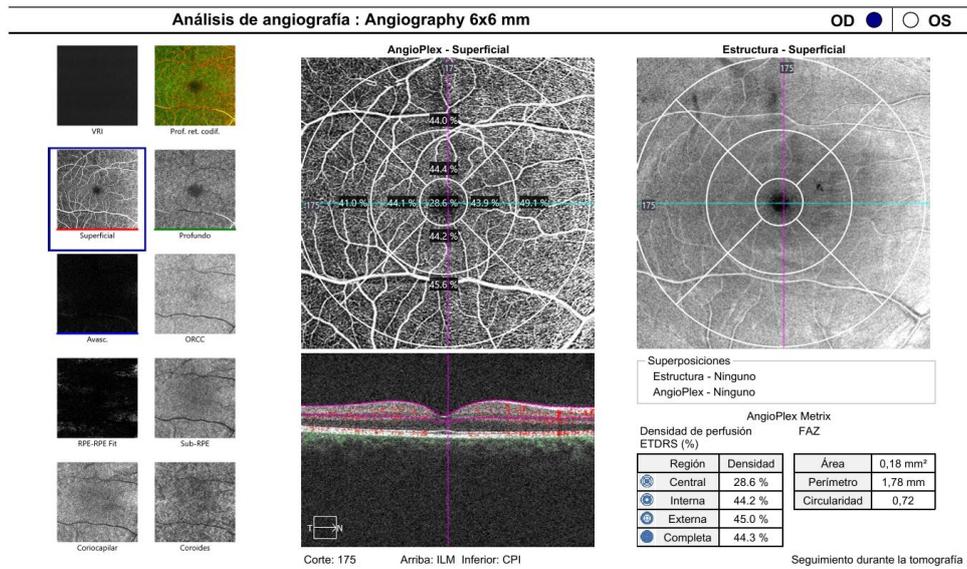
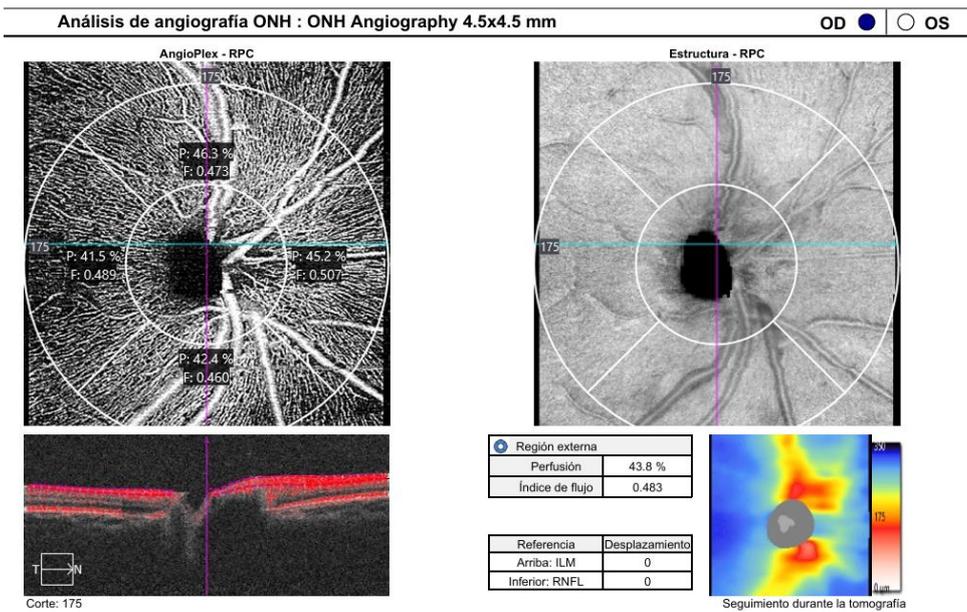


Figura 28. Análisis de la densidad de perfusión (%) con Protocolo Macular OCTA Cirrus 6x6 mm.



- El **Protocolo Optic Nerve OCTA 4.5x4.5 mm** (Figura 29) se enfoca en un área de 4.5x4.5 mm alrededor del disco óptico, y permite medir dos parámetros vasculares clave: la densidad de perfusión peripapilar (pDP) y el índice de flujo (IF).

Figura 29. Análisis de la densidad de perfusión (%) del nervio óptico mediante OCTA Cirrus según el protocolo 4,5x4,5 mm.



En este estudio, se emplearon tres parámetros vasculares clave para el análisis de imágenes obtenidas: la densidad vascular (DV), la densidad de perfusión (DP) y el índice de flujo (IF). A continuación, se describen sus definiciones y diferencias fundamentales:

1. **Densidad vascular (DV):** Este parámetro mide la longitud total de los vasos sanguíneos perfundidos en una región específica del tejido retiniano, expresada como milímetros de vasculatura por milímetro cuadrado (mm/mm^2). La DV considera todos los vasos de manera equitativa, independientemente de su tamaño, y proporciona una medida de la extensión del sistema vascular en el área de interés.
2. **Densidad de perfusión (DP):** La DP se refiere al porcentaje de área ocupada por vasos perfundidos en una región determinada. A diferencia de la DV, este parámetro está más influenciado por el tamaño de los vasos sanguíneos. Los vasos más grandes tienen un mayor impacto en el valor de la DP, lo que refleja más la capacidad de perfusión general en la región analizada. Esta medición se determina al sumar la cantidad de píxeles que contienen vascularización perfundida y dividirlo por el total de todos los píxeles (perfundidos y no perfundidos) en el área. El resultado es un número sin unidades que varía desde 0 % (sin perfusión) hasta 100 % (completamente perfundido).
3. **Índice de flujo (IF):** Este parámetro cuantifica la intensidad del flujo sanguíneo a través de los vasos retinianos en una región específica, ponderado por la intensidad de la señal de flujo. El IF estima la cantidad de células sanguíneas que pasan por el área transversal de un vaso por unidad de tiempo. A diferencia de la DV y la DP, el IF ofrece una medida más directa del movimiento de los eritrocitos, reflejando el flujo sanguíneo en tiempo real.

4.5 PROTOCOLO DE ANÁLISIS DE OCT

MÁCULA

En el análisis de espesor de la retina completa, la exploración de la mácula se realizó utilizando los sectores definidos por el "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study" (ETDRS). Este sistema de sectorización, ampliamente reconocido en la investigación oftalmológica, divide el área macular en una serie de zonas concéntricas que permiten una evaluación precisa y estandarizada de las distintas capas de la retina. La región macular abarca un área central de 6 mm de diámetro alrededor de la fovea, y el protocolo ETDRS subdivide este espacio en un centro circular (zona foveal) y en anillos concéntricos con subdivisiones radiales. (Figura 30 y Tabla 1).

Figura 30. Correspondencia de los sectores ETDRS en el área macular (Fóvea, parafovea y perifovea). A la derecha de la imagen se aprecias las distintas segmentaciones de las capas de la retina. (García-Medina y cols., 2023)

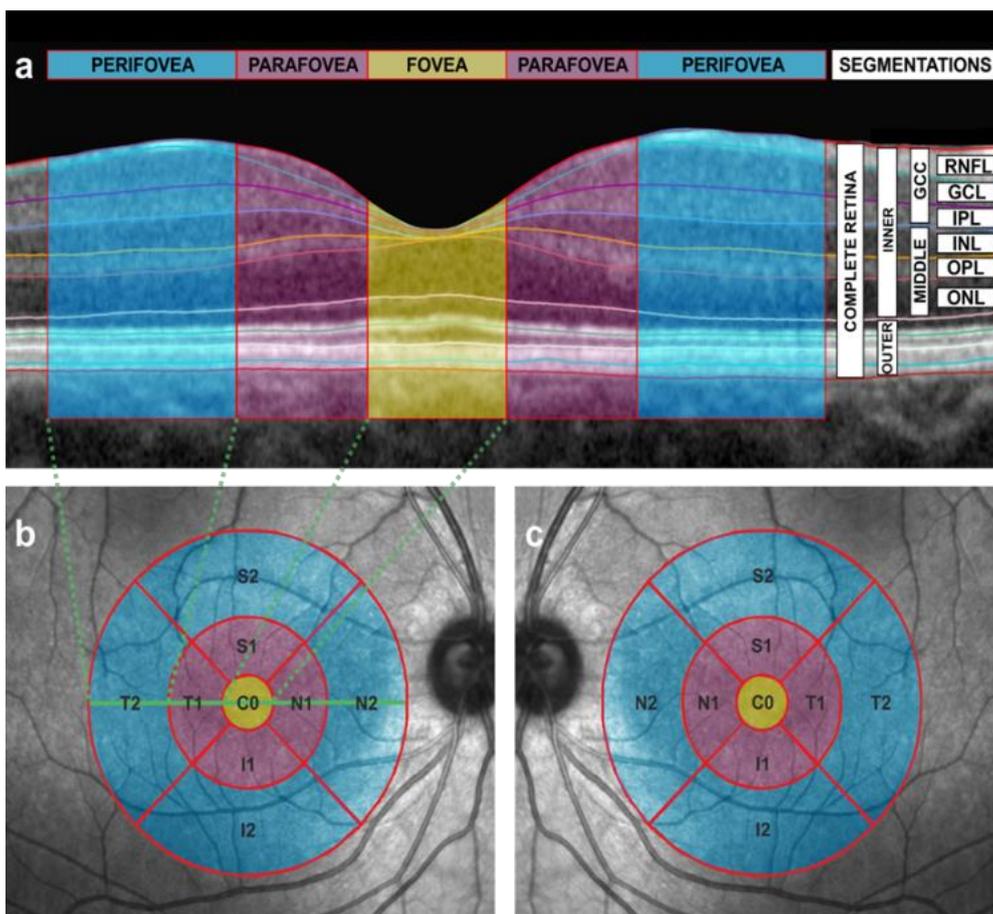


Tabla 1. Descripción de acrónimos ETDRS

C0	Grosor retiniano medio en la celda del círculo central de la rejilla de medición (μm)
N1	Grosor retiniano medio en la celda nasal interna de la rejilla de medición (μm)
N2	Grosor retiniano medio en la celda nasal externa de la rejilla de medición (μm)
S1	Grosor retiniano medio en la celda superior interna de la rejilla de medición (μm)
S2	Grosor retiniano medio en la celda superior externa de la rejilla de medición (μm)
T1	Grosor retiniano medio en la celda temporal interna de la rejilla de medición (μm)
T2	Grosor retiniano medio en la celda temporal externa de la rejilla de medición (μm)
I1	Grosor retiniano medio en la celda inferior interna de la rejilla de medición (μm)
I2	Grosor retiniano medio en la celda inferior externa de la rejilla de medición (μm)

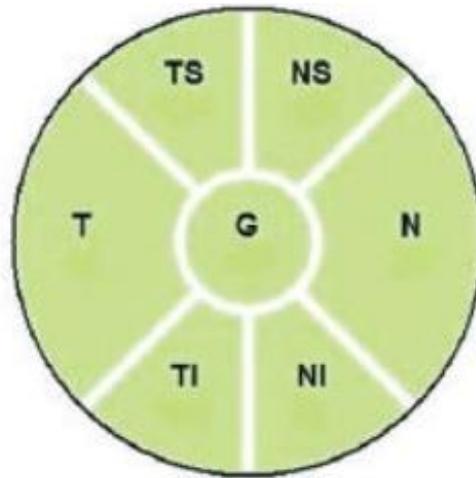
El análisis de las capas retinianas se llevó a cabo de manera detallada, diferenciando entre las capas internas y externas de la retina, así como otras estructuras específicas como la capa de células ganglionares y capa de fibras nerviosas maculares.

Tanto el análisis sectorial de las capas retinianas específicas como las combinaciones de capas se realizó utilizando una estructura elipsoide de 7 sectores (Figura 31).

Estos sectores incluyen:

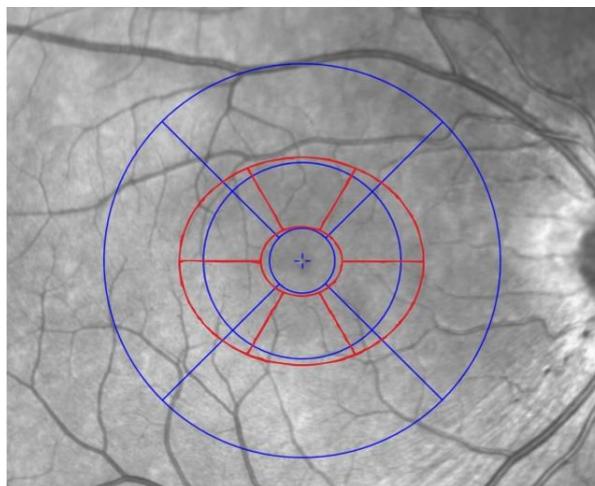
- **G**: Región global o promedio de todas las zonas
- **S**: Sector superior
- **TS**: Sector temporal superior
- **TI**: Sector temporal inferior
- **I**: Sector inferior.
- **NI**: Sector nasal inferior
- **NS**: Sector nasal superior

Figura 31. Representación de la capa elipsoide segmentada en 7 sectores para el análisis detallado de las capas internas de la retina.



Los sectores de la capa elipsoide, utilizados en el análisis detallado de las capas de la retina, coinciden aproximadamente con los sectores internos del sistema ETDRS (Figura 32). Este sistema divide la mácula en diferentes áreas para su análisis: el sector central y cuatro sectores internos (superior, inferior, nasal y temporal). De manera similar, el elipsoide también se segmenta en estas áreas clave, lo que permite que se alinee con los subcampos del ETDRS. Esto garantiza una correspondencia precisa entre las áreas evaluadas y facilita una comparación uniforme entre las distintas capas retinianas y su espesor.

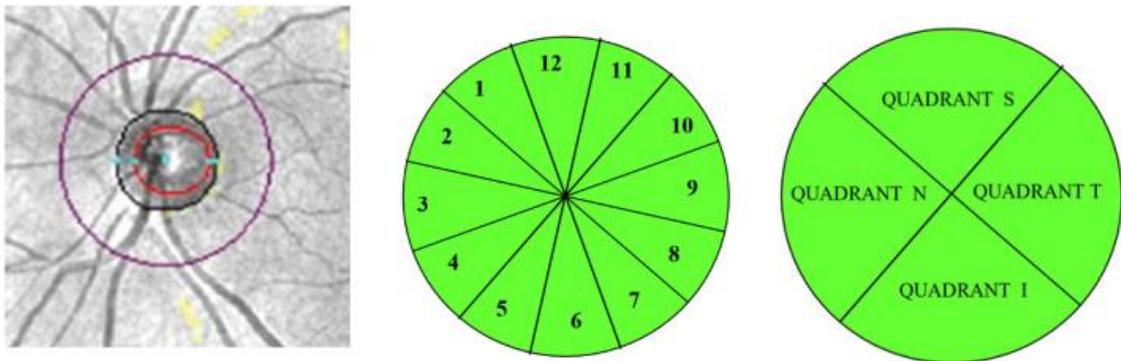
Figura 32. Correspondencia de los sectores de la capa elipsoide con los sectores internos del sistema ETDRS en el análisis de las capas de la retina. (En azul los sectores ETDRS y en rojo los sectores de la estructura de elipse).



NERVIO ÓPTICO

El análisis del nervio óptico se llevó a cabo dividiendo el área en cuatro sectores principales: superior, temporal, inferior y nasal. Esta segmentación permitió una evaluación detallada de la estructura del nervio óptico en cada uno de estos cuadrantes. Posteriormente, se realizó un análisis más preciso de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL), dividiendo el área peripapilar en 12 sectores horarios (Figura 33).

Figura 33. Segmentación del nervio óptico en cuatro cuadrantes y análisis detallado de la capa de fibras nerviosas (RNFL) en 12 sectores horarios del área peripapilar (García-Medina y cols.,2020)



4.6 PROTOCOLO DE ANÁLISIS DE OCTA

MÁCULA

El plexo capilar superficial, que se extiende desde la membrana limitante interna hasta la capa plexiforme interna, se midió mediante OCTA en exploraciones maculares.

En la OCTA macular, se obtuvieron automáticamente dos índices vasculares utilizando la cuadrícula ETDRS: la densidad de los vasos (DV) (Figura 34) y la densidad de perfusión (DP) (Figura 35).

Figura 34. Representación de la vascularización macular utilizando la densidad vascular (mm/mm^2) en los sectores del sistema ETDRS en OCTA Cirrus.

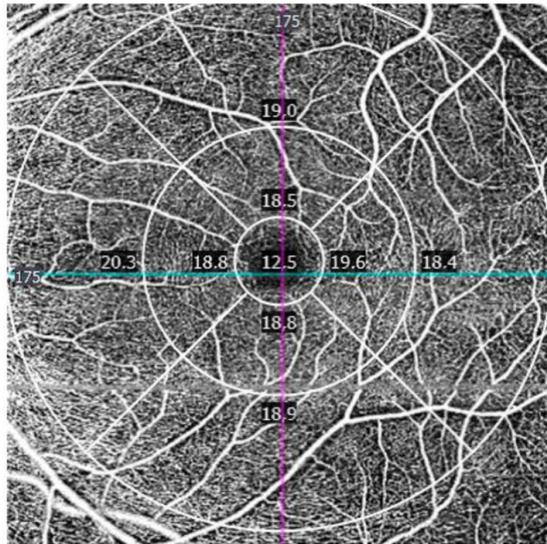
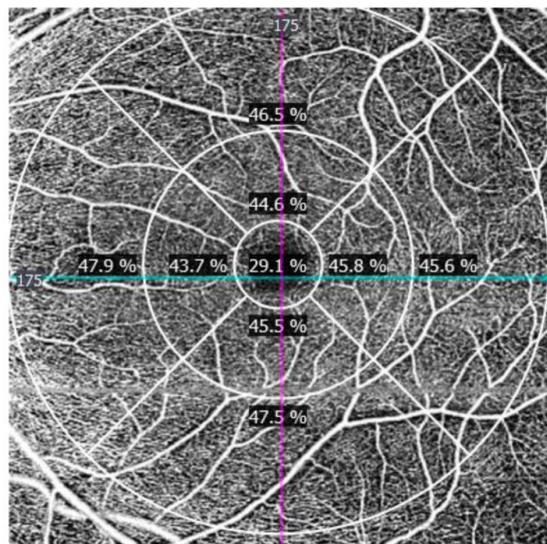


Figura 35. Representación de la vascularización macular utilizando densidad de perfusión (%) en los sectores del sistema ETDRS en OCTA Cirrus.



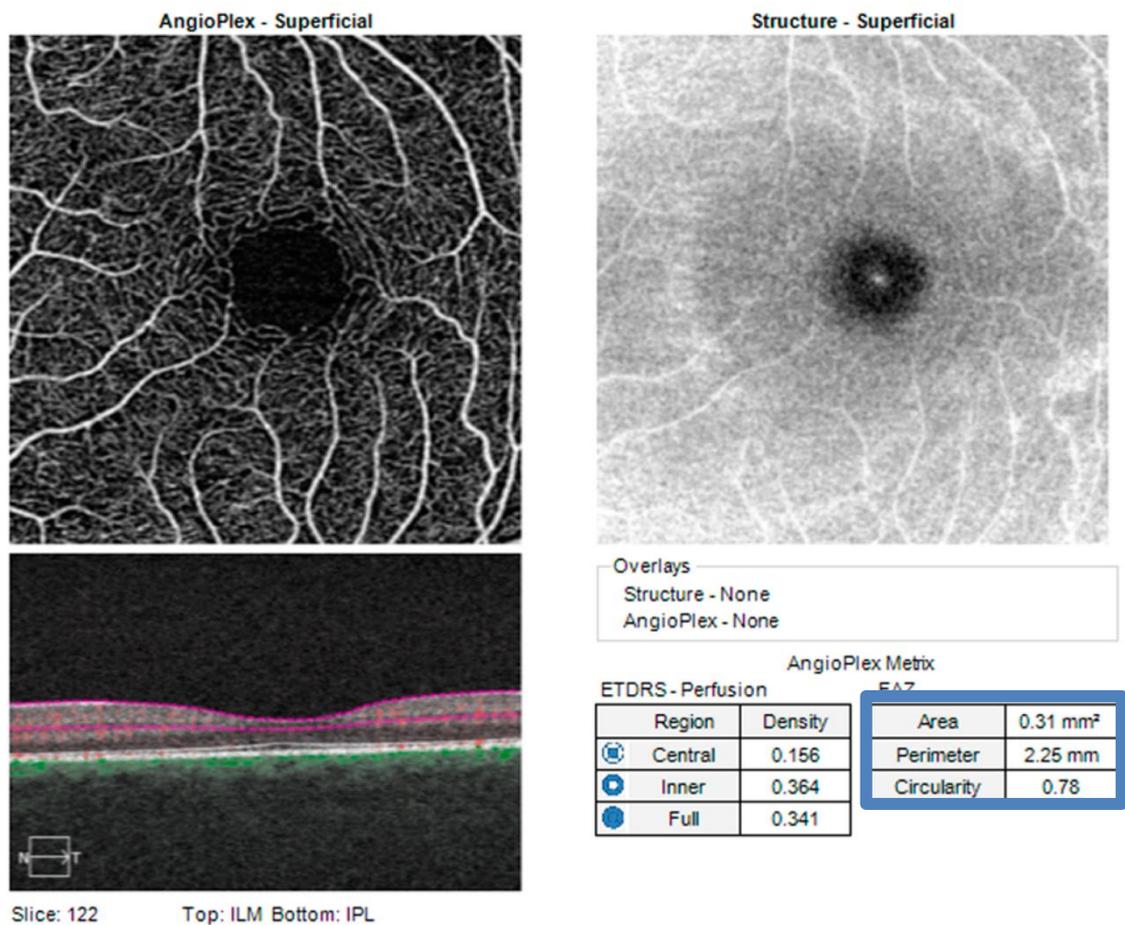
También se llevó a cabo la evaluación de la zona avascular foveal (FAZ, por sus siglas en inglés) mediante el OCT Cirrus (Figura 36).

Se evalúan tres parámetros principales: el área, el perímetro y la circularidad.

- **Área:** Corresponde a la superficie total de la FAZ, que es la región central de la mácula donde no hay presencia de vasos sanguíneos. Se mide en milímetros cuadrados (mm^2) y refleja el tamaño total de esta zona avascular.

- **Perímetro:** Se refiere a la longitud de la frontera o contorno de la FAZ, es decir, la distancia total alrededor del borde de la zona avascular. Esta medida se expresa en milímetros (mm).
- **Circularidad:** Este índice evalúa qué tan redonda o circular es la forma de la FAZ. Un valor de circularidad cercano a 1 indica una forma perfectamente circular, mientras que valores menores sugieren una forma más irregular o alargada.

Figura 36. Análisis de la Zona Avascular Foveal (FAZ) en OCTA de Cirrus: Medición del Área, Perímetro y Circularidad señalado en azul.

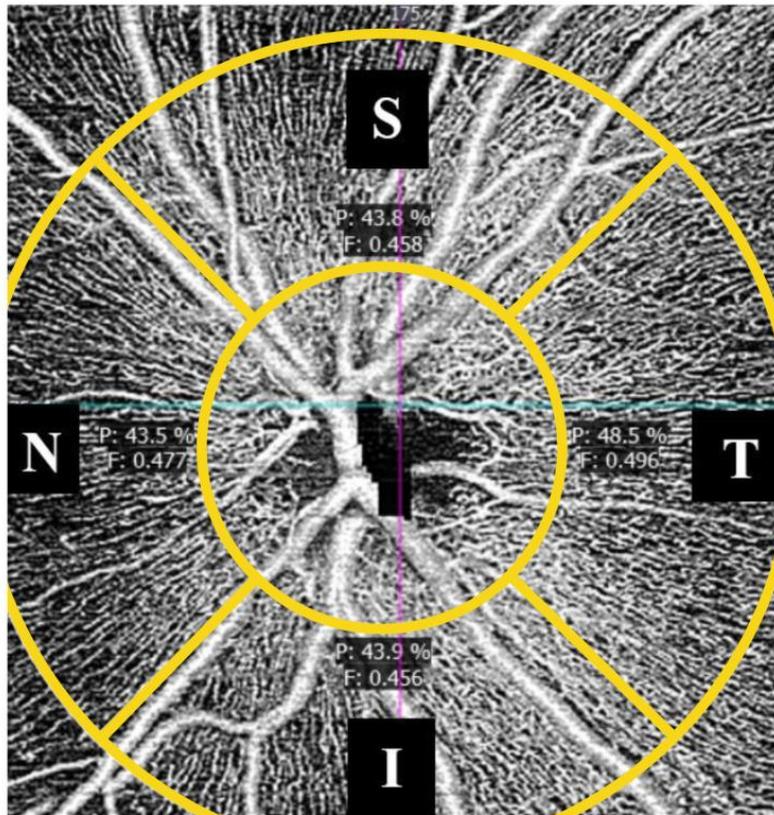


NERVIO ÓPTICO

En la OCTA peripapilar, se obtuvieron automáticamente dos índices vasculares considerando cuatro cuadrantes (Figura 37) y midiendo desde la membrana limitante interna hasta la capa de fibras nerviosas de la retina comprendiendo de esta forma el

plexo vascular superficial, analizando la densidad de perfusión peripapilar (pDP) e índice de flujo (IF).

Figura 37. Mapa de Microvascularización Peripapilar en OCTA Cirrus. Densidad de Perfusión en porcentaje (%) e Índice de Flujo (IF) sin unidades. S = Superior, I = Inferior, N = Nasal, T = Temporal.



Además de la subdivisión del análisis en las diferentes áreas de la retina, se llevó a cabo una evaluación detallada de la microvasculatura retiniana, centrada en el plexo vascular superficial.

Esta evaluación consideró tanto la densidad vascular de la macula como la perfusión del nervio óptico:

- **Zona Central (Vessel Central y Perfusion Central):** Correspondiente a la zona avascular foveal.
- **Zona Interna (Vessel Inner y Perfusion Inner):** Referida a los cuadrantes internos de la retina según el esquema ETDRS, esta región incluye las áreas adyacentes a

la zona central y se subdivide en cuadrantes superiores, inferiores, nasales y temporales internos.

- **Zona Externa (Vessel Outer y Perfusion Outer):** Corresponde a los cuadrantes externos de la retina según el esquema ETDRS. Estas áreas están más alejadas de la fovea y se dividen en cuadrantes superiores, inferiores, nasales y temporales externos.
- **Zona Completa (Vessel Full y Perfusion Full):** Proporciona una medida global de la densidad y perfusión vascular en toda el área analizada, combinando los datos de las zonas central, interna y externa.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se exportaron desde el dispositivo OCT Cirrus a un programa de hojas de cálculo (Excel versión 2016; Microsoft Corp., Redmond, WA, EE. UU.) y se analizaron con un software comercial (SPSS versión 22.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, EE. UU.) Los valores de los ojos derechos e izquierdos de cada participante fueron considerados por separado para los análisis.

La normalidad de todas las distribuciones de datos se evaluó mediante la inspección de histogramas y la prueba de Shapiro-Wilks. Habiendo comprobado la normalidad de las variables, se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes en las comparaciones de todas las variables cuantitativas. Se utilizó la prueba de Fisher para comparar la distribución del sexo entre los casos y los controles.

Con el mismo software se calcularon las curvas ROC y los valores del área bajo la curva de aquellos grupos de variables en los que había diferencias significativas entre grupos.

Los datos se expresaron como media \pm desviación estándar. Se consideró un valor de P inferior a 0,05 como estadísticamente significativo.

ANÁLISIS DE CURVAS ROC

Las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) son una herramienta utilizada para evaluar el rendimiento de un modelo de clasificación, especialmente en situaciones en las que el resultado se clasifica en dos categorías (como presencia o ausencia de una enfermedad). Estas curvas son útiles para determinar qué tan bien un test o un modelo es capaz de distinguir entre dos condiciones (Hanley JA y cols; 1982).

Se utilizaron curvas ROC para evaluar el rendimiento diagnóstico de los parámetros estructurales obtenidos mediante OCT en la diferenciación entre pacientes con TDAH y controles normotípicos.

Se calcularon las curvas ROC de los siguientes grupos de variables que mostraron previamente diferencias significativas entre ambos grupos:

- Espesor completo de la retina (tanto en el patrón ETDRS como de elipse macular)
- Espesor de las capas externas de la retina
- Combinación de capa de células ganglionares, capa de fibras nerviosas maculares y capas externas de la retina
- Espesor de capa de fibras nerviosas peripapilares

Se calculó el área bajo la curva (AUC) para cuantificar el rendimiento discriminativo de los parámetros. Los valores serían los siguientes:

- 0,5: No mejor que el azar, lo que implica que la prueba no tiene capacidad diagnóstica útil.
- 0,7 - 0,8: Considerado como un rango de capacidad diagnóstica moderada. Puede ser útil, pero la prueba no tiene una precisión muy alta.
- 0,8 - 0,9: Buena capacidad diagnóstica.
- 0,9 y más: Excelente capacidad diagnóstica (Deeks y cols., 2004).

En la práctica clínica, un AUC de 0,7 puede ser considerado útil, especialmente en situaciones donde las opciones para pruebas diagnósticas son limitadas o cuando se usan en combinación con otros métodos para mejorar el diagnóstico.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

1.1 EDAD Y SEXO

Se reclutaron un total de 112 pacientes de los cuales, diez de ellos fueron excluidos por mala colaboración y dos por cumplir criterios de exclusión. Quedó una muestra constituida por 100 pacientes (200 ojos), siendo 50 sujetos con TDAH, de los cuales 34 eran varones (68%) y 16 mujeres (32%) y 50 controles, 25 varones (50%) y 25 mujeres (50%).

Ambos grupos no difirieron ni en edad ($p=0,058$, T-test), ni en sexo ($p=0,103$, test exacto de Fisher). Los datos demográficos fueron los siguientes (tabla 2).

Tabla 2. Descripción de características sociodemográficas. (SD, desviación estándar).

	CONTROL	TDAH	TOTAL
SUJETOS	50	50	100
OJOS	100	100	200
EDAD (años)			
- Media \pm SD	22,55 \pm 5,56	18,03 \pm 6,17	20,29 \pm 5,86
SEXO			
- Hombres	25	34	59
- Mujeres	25	16	41

1.2 HISTORIA CLÍNICA

LATERALIDAD

De los 200 ojos que formaron parte de este estudio, 100 correspondían al ojo derecho (50%) y 100 ojos izquierdos (50%).

AGUDEZA VISUAL, REFRACCIÓN Y TOPOGRAFÍA

Se determinó la mejor agudeza visual corregida (MAVC), así como la refracción de cada uno de los sujetos, considerándose el equivalente esférico (EE) antes y después de la cicloplejia.

Además, se analizaron datos topográficos tales como la longitud axial (LA), y la queratometría considerando el eje corneal plano (K1) y el eje corneal curvo (K2) tanto de los ojos derechos (OD) (tabla 3) como de los ojos izquierdos (OI) (tabla 4).

Tabla 3. Descripción de características refractivas y topográficas en ojos derechos (OD). MAVC (mejor agudeza visual corregida), EE (equivalente esférico), K1 (eje corneal plano) y K2 (eje corneal curvo).

OD	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T - Test
MAVC	0,98 ± 0,06	0,95 ± 0,13	0,04	0,533
EE pre-ciclo	-1,47 ± 2,52	-1,47 ± 2,78	0,01	0,996
EE post-ciclo	-1,20 ± 2,56	-0,81 ± 2,51	0,38	0,445
Longitud axial	24,24 ± 1,05	24,12 ± 1,67	0,71	0,104
K1	42,08 ± 4,66	42,44 ± 1,57	-0,36	0,602
K2	43,68 ± 1,31	43,52 ± 1,71	0,59	0,163

Tabla 4. Descripción de características refractivas y topográficas en ojos izquierdos (OI). MAVC (mejor agudeza visual corregida), EE (equivalente esférico), K1 (eje corneal plano) y K2 (eje corneal curvo).

OI	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T - Test
MAVC	0,92 ± 0,08	0,96 ± 0,10	0,01	0,533
EE pre- ciclo	-1,73 ± 2,46	-1,42 ± 2,97	0,30	0,579
EE post-ciclo	-1,03 ± 2,47	-0,96 ± 3,05	4,07	0,251
Longitud axial	24,24 ± 1,02	24,12 ± 1,73	0,11	0,683
K1	42,65 ± 1,28	42,27 ± 1,75	0,37	0,227
K2	43,78 ± 1,40	43,54 ± 1,81	0,23	0,468

Es importante destacar que la media y la desviación estándar del astigmatismo corneal son equivalentes a las medidas obtenidas mediante autorrefractometría automática.

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a longitud axial y queratometría (K1 y K2).

2. ESTUDIO DE RETINA MACULAR MEDIANTE OCT ESTRUCTURAL

2.1 ESPESOR DE RETINA TOTAL

Se estudió el espesor de la retina completa en ambos ojos, analizando cada uno de los 9 sectores ETDRS descritos anteriormente. Todos los sectores de ambos ojos, muestran un adelgazamiento de las capas de la retina en pacientes TDAH respecto a sujetos control.

En los ojos derechos (Tabla 5), esta disminución del espesor de la retina completa de los casos con TDAH, es estadísticamente significativo en los sectores nasales (N1 y N2), superiores (S1 y S2), temporales (T1) e inferiores (I1 y I2).

Tabla 5. Medida en micras (μm) de espesor de retina completa en ojos derechos (OD) (C0, zona foveal, N1 nasal interno, N2 nasal externo, S1 superior interno, S2 superior externo, T1 temporal interno, T2 temporal externo, I1 inferior interno e I2 inferior externo). En negrita se señalan los valores p estadísticamente significativos.

RETINA TOTAL OD	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
C0	265,96 \pm 22,54	259,38 \pm 22,03	6,58	0,143
N1	332,70 \pm 14,59	322,46 \pm 16,01	10,24	0,001
N2	302,46 \pm 12,22	292,06 \pm 20,76	10,40	0,003
S1	329,34 \pm 13,67	321,02 \pm 14,15	8,32	0,004
S2	282,16 \pm 12,91	276,70 \pm 13,02	5,46	0,038
T1	316,38 \pm 14,00	308,68 \pm 14,89	7,70	0,009
T2	264,38 \pm 12,66	259,18 \pm 14,21	5,20	0,056
I1	326,74 \pm 13,42	318,16 \pm 15,86	8,58	0,004
I2	271,24 \pm 8,92	263,92 \pm 14,12	7,32	0,003

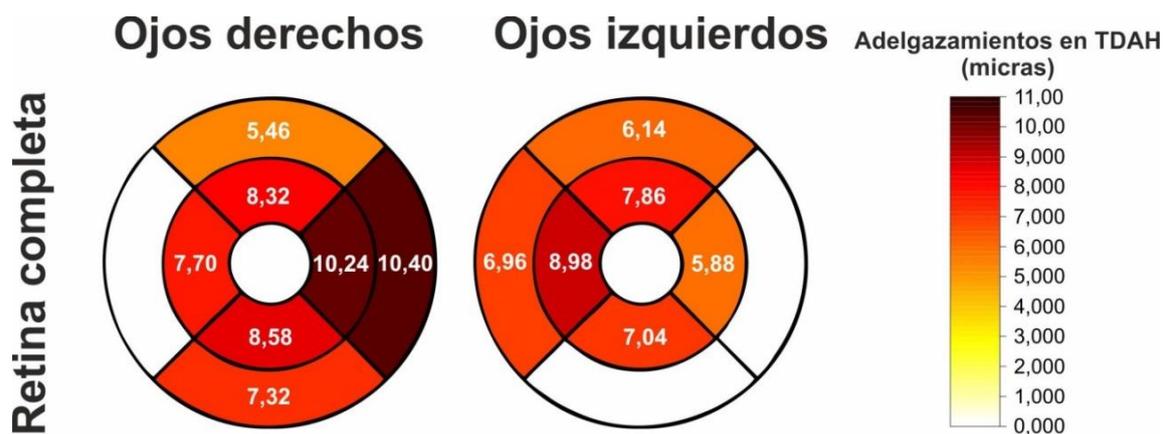
En los ojos izquierdos (tabla 6), este adelgazamiento de la retina en pacientes con TDAH es estadísticamente significativo en los sectores nasales (N1 y N2), superiores (S1 y S2), temporales (T1) e inferiores (I1).

Tabla 6. Medida en micras (μm) de espesor de retina completa en ojos izquierdos (OI) (C0, zona foveal, N1 nasal interno, N2 nasal externo, S1 superior interno, S2 superior externo, T1 temporal interno, T2 temporal externo, I1 inferior interno e I2 inferior externo). En negrita se señalan los valores p estadísticamente significativos.

RETINA TOTAL OI	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
C0	265,18 \pm 22,62	260,40 \pm 22,12	4,78	0,288
N1	332,96 \pm 14,95	323,98 \pm 16,41	8,98	0,005
N2	302,44 \pm 11,76	295,48 \pm 16,40	6,96	0,017
S1	330,30 \pm 13,50	322,44 \pm 14,55	7,86	0,006
S2	282,62 \pm 10,39	276,48 \pm 13,80	6,14	0,014
T1	315,14 \pm 13,63	309,26 \pm 15,04	5,88	0,043
T2	263,70 \pm 11,25	258,52 \pm 14,96	5,18	0,053
I1	325,18 \pm 12,74	318,14 \pm 16,43	7,04	0,019
I2	269,70 \pm 9,84	265,20 \pm 14,72	4,50	0,076

Realizamos una representación gráfica mediante un diagrama de colores para ilustrar mejor las diferencias en el espesor de la retina macular completa en ambos ojos, entre ambos grupos (Figura 38).

Figura 38. Representación gráfica del adelgazamiento del espesor total de la retina macular en sujetos con TDAH en comparación con los controles. El diagrama en colores ilustra la disminución en micras.



2.1.1 CURVA ROC DE ESPESOR DE RETINA TOTAL

Para evaluar la capacidad diagnóstica del espesor total de la retina medido con la OCT, en la diferenciación entre sujetos con TDAH y normotípicos, se generaron curvas ROC.

La curva ROC evalúa la eficacia del espesor retiniano como biomarcador para discriminar entre individuos con TDAH y controles sanos, basándose en la especificidad y la sensibilidad de la prueba en distintos puntos de corte.

En el gráfico presentado en las figuras 39 y 40, se muestran las curvas ROC correspondientes a las mediciones de espesor de la retina total para ambos grupos en ojos derechos y ojos izquierdos respectivamente usando el patrón ETDRS.

En ambos gráficos el área bajo la curva (AUC) en la mayoría de los sectores se encuentra entre 0,6-0,7 por lo que el espesor de la retina total presenta un poder discriminativo bajo-moderado en este contexto.

Figura 39. Curva ROC del espesor de la retina completa en ojos derechos (OD). (Center (C0), Innerright (N1), Innersuperior (S1), Innerleft (T1), Innerinferior (I1), Outerright (N2), Outersuperior (S2), Outerleft (T1), outerinferior (I2)). Tabla donde se muestra el área bajo la curva (AUC) de forma numérica.

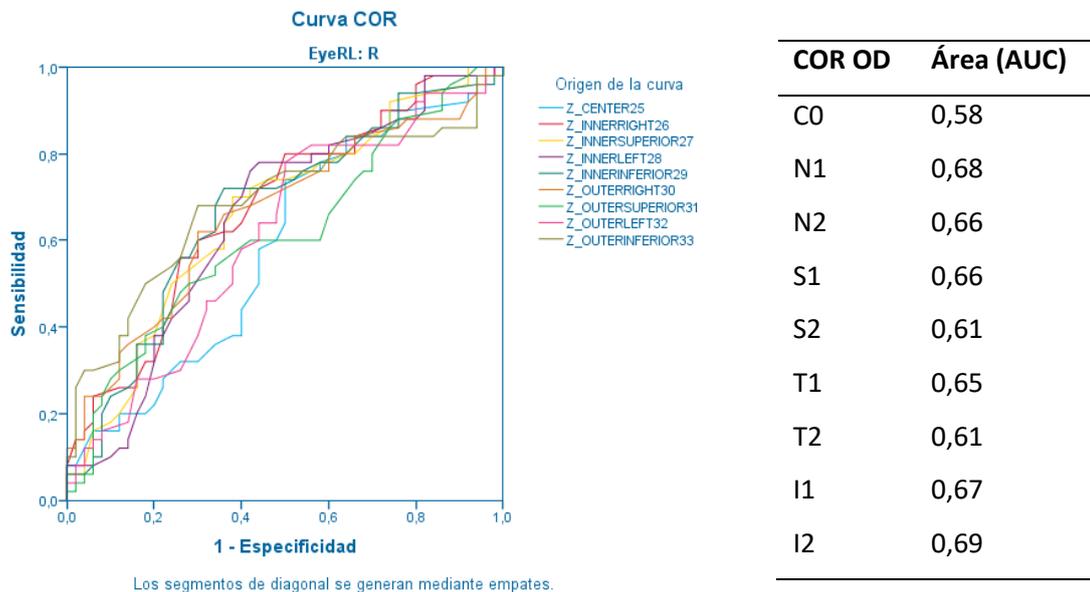
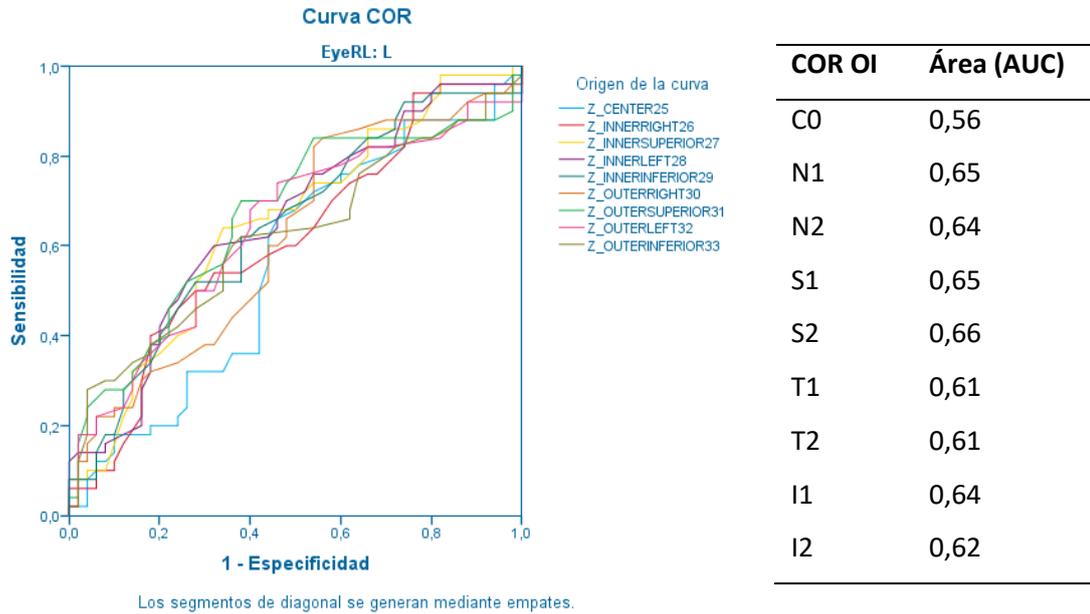
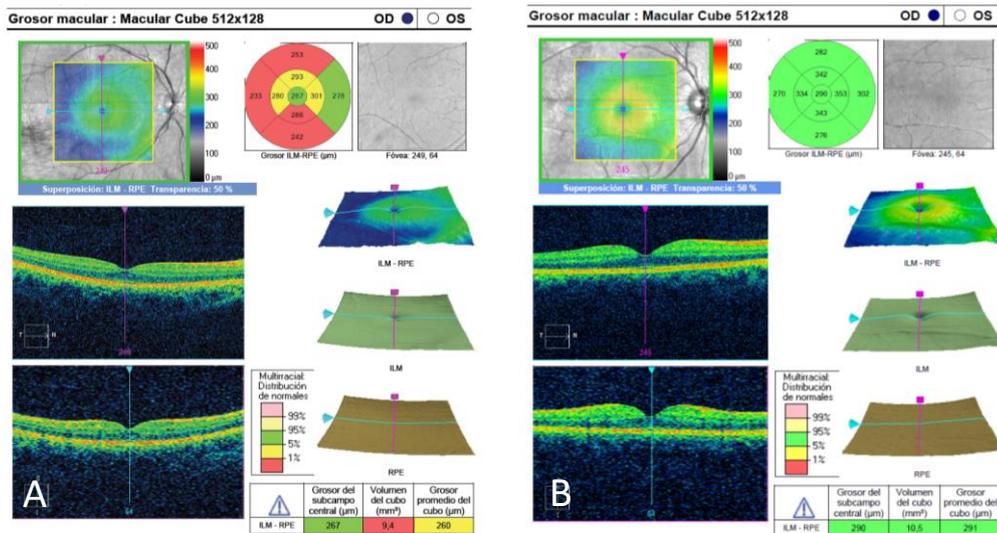


Figura 40. Curva ROC donde se representa el espesor de la retina completa en ojos izquierdos (OI). (Center (C0), Innerright (T1), Innersuperior (S1), Innerleft (N1), Innerinferior (I1), Outerright (T2), Outersuperior (S2), Outerleft (N2), outerinferior (I2)). Tabla donde se muestra el área bajo la curva (AUC) de forma numérica.



La figura 41 ilustra la comparación del espesor retiniano total entre un sujeto con TDAH y un sujeto control, destacando una reducción notable en el espesor de la retina en el individuo con TDAH en comparación con el control.

Figura 41. Comparación de grosor de retina completa a nivel macular en ojos derechos de un paciente TDAH (A) respecto a control (B). Se aprecia una disminución del espesor en TDAH respecto al control.



2.2 ESPESOR DE LAS CAPAS EXTERNAS DE LA RETINA

Para un estudio más exhaustivo analizamos por separado las capas externas de la retina (OR) usando el patrón de elipse macular, donde apreciamos una disminución de dichas capas en pacientes TDAH con respecto a los controles en todos los sectores, siendo estas diferencias estadísticamente significativas tanto en ojos derechos (tabla 7), como en ojos izquierdos (tabla 8).

Tabla 7. Medida del espesor en micras (μm) de capas externas (OR) de la retina en ojos derechos (OD) (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). En negrita se señalan los valores p estadísticamente significativos.

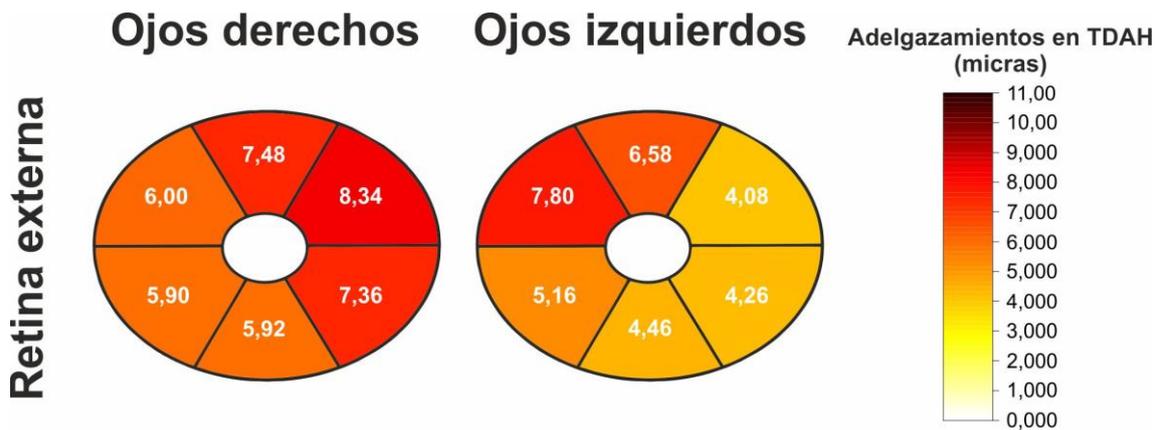
OR OD	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
G	128,74 ± 6,59	121,98 ± 8,66	6,76	0,000
S	133,46 ± 7,83	125,98 ± 9,79	7,48	0,000
TS	129,14 ± 7,33	123,14 ± 8,85	6,00	0,000
TI	127,10 ± 7,26	121,20 ± 9,43	5,90	0,001
I	125,10 ± 6,89	119,18 ± 9,07	5,92	0,000
NI	127,30 ± 8,62	119,94 ± 8,88	7,36	0,000
NS	130,72 ± 9,36	122,38 ± 10,79	8,34	0,000

Tabla 8. Medida del espesor en micras (μm) de capas externas (OR) de la retina ojos izquierdos (OI) (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). En negrita se señalan los valores p estadísticamente significativos.

OR OI	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
G	128,42 ± 6,37	122,98 ± 8,74	5,44	0,001
S	133,28 ± 7,80	126,70 ± 10,30	6,58	0,001
TS	129,24 ± 6,70	125,16 ± 9,93	4,08	0,018
TI	126,80 ± 6,01	122,54 ± 9,62	4,26	0,010
I	124,50 ± 6,00	120,04 ± 9,49	4,46	0,006
NI	126,16 ± 8,48	120,98 ± 8,71	5,18	0,003
NS	130,50 ± 10,42	122,70 ± 10,61	7,80	0,000

Se realizó una representación gráfica utilizando un diagrama de colores para visualizar mejor las variaciones en el espesor de las capas externas de la retina, en micras, entre los dos grupos estudiados (Figura 42).

Figura 42. Representación gráfica del adelgazamiento del espesor total de la retina macular en sujetos con TDAH en comparación con los controles. El diagrama en colores ilustra la disminución en micras.



2.2.1 CURVA ROC DE ESPESOR DE CAPAS EXTERNAS DE LA RETINA

Se generaron curvas ROC para evaluar la capacidad discriminativa de las mediciones de grosor de las capas externas de la retina, utilizando el patrón de elipse macular en ambos grupos de estudio, es decir, los pacientes con TDAH y los controles normotípicos.

Estas curvas se elaboraron por separado para los ojos derechos y los ojos izquierdos, con el objetivo de determinar la precisión diagnóstica de las diferencias observadas en el espesor retiniano entre ambos grupos (Figura 43 y 44).

Figura 43. Curva ROC donde se representa el espesor de las capas externas de la retina (OR) en ojos derechos (OD). (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). Tabla donde se muestra el área bajo la curva de forma numérica (AUC). En negrita se señalan los valores con un poder discriminativo moderado ($\geq 0,7$).

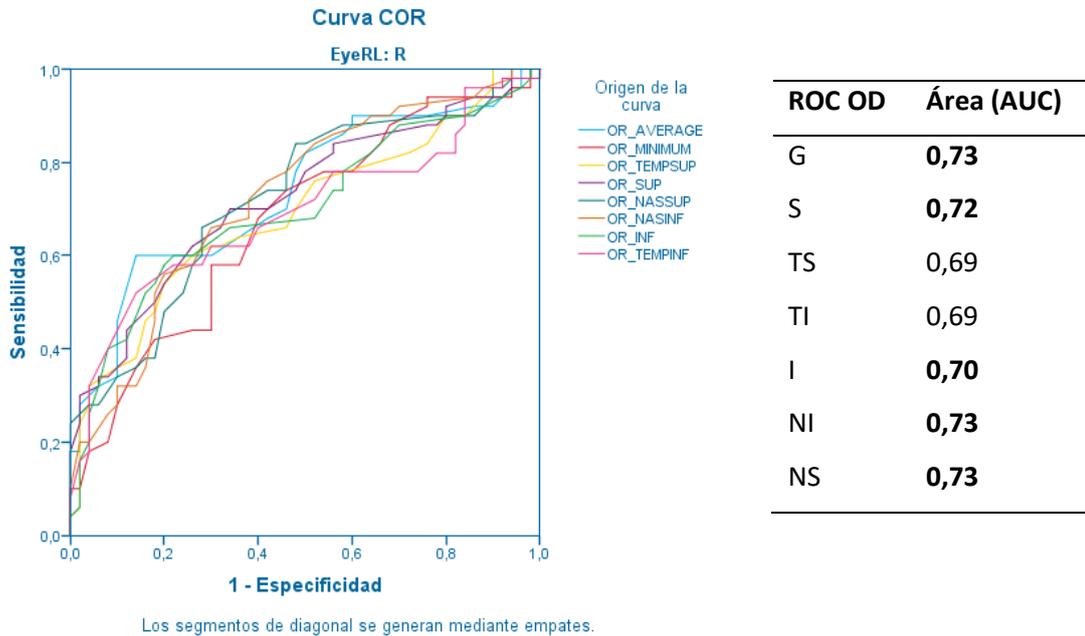
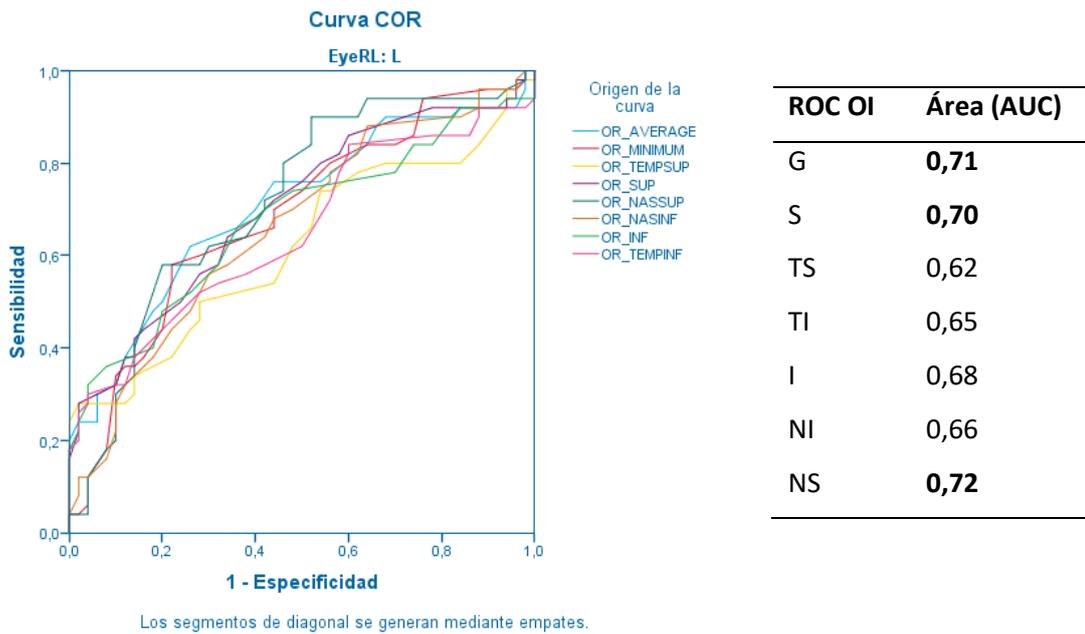


Figura 44. Curva ROC donde se representa el espesor de las capas externas de la retina (OR) en ojos izquierdos (OI). (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). Tabla donde se muestra el área bajo la curva de forma numérica (AUC). En negrita se señalan los valores AUC con un poder discriminativo moderado ($\geq 0,7$).



Como se observa en la Figura 43 y 44, el área bajo la curva (AUC) en la mayoría de los sectores es mayor de 0,7 por lo que el grosor de las capas externas de la retina presenta un poder discriminativo moderado en este contexto.

2.3 ESPESOR DE LAS CAPAS INTERNAS DE LA RETINA

Al estudiar las capas internas de la retina (IR) con el patrón de elipse macular (Tabla 9 y 10) en ambos ojos, apreciamos una tendencia a la disminución del espesor en pacientes TDAH con respecto a los controles, siendo estas diferencias estadísticamente significativas en el sector inferior del ojo izquierdo.

Tabla 9. Medida del espesor en micras (μm) de capas internas de la retina (IR) en ojos derechos (OD) (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior).

IR OD	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
G	116,02 \pm 7,93	114,64 \pm 7,38	1,38	0,370
S	118,52 \pm 7,75	117,28 \pm 8,20	1,24	0,439
TS	103,86 \pm 6,57	102,98 \pm 7,23	0,88	0,526
TI	107,60 \pm 7,07	105,84 \pm 8,38	1,76	0,259
I	118,86 \pm 13,18	117,16 \pm 8,55	1,70	0,446
NI	123,80 \pm 9,49	122,52 \pm 8,27	1,28	0,474
NS	123,02 \pm 7,34	121,56 \pm 7,34	1,46	0,317

Tabla 10. Medida del espesor en micras (μm) de capas internas de la retina (IR) en ojos izquierdos (OI) (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). En negrita se señalan los valores p estadísticamente significativos.

IR OI	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
G	116,98 \pm 6,59	114,20 \pm 7,80	2,78	0,057
S	119,36 \pm 8,11	117,00 \pm 8,48	2,36	0,158
TS	105,50 \pm 6,75	103,52 \pm 7,62	1,98	0,172
TI	108,36 \pm 5,92	105,60 \pm 8,45	2,76	0,063
I	119,68 \pm 6,97	116,22 \pm 9,35	3,46	0,039
NI	124,70 \pm 7,14	121,68 \pm 8,64	3,02	0,060
NS	123,36 \pm 7,26	120,54 \pm 7,91	2,82	0,067

2.4 ESPESOR DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES

Al analizar concretamente la capa de células ganglionares (CCG) de ambos ojos, que comprende además la capa plexiforme interna, observamos que existe una tendencia al adelgazamiento en pacientes con TDAH en comparación con pacientes control. Estos resultados no son estadísticamente significativos (tabla 11 y tabla 12).

Tabla 11. Medida de espesor en micras (μm) de la capa de células ganglionares (CCG) en ojos derechos (OD). (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior).

CCG OD	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
G	83,02 \pm 6,63	82,10 \pm 6,29	0,92	0,479
S	82,86 \pm 6,93	82,40 \pm 6,64	0,46	0,736
TS	81,52 \pm 5,86	80,88 \pm 6,28	0,64	0,600
TI	83,80 \pm 6,68	82,14 \pm 7,15	1,66	0,234
I	81,88 \pm 9,04	80,66 \pm 6,83	1,22	0,448
NI	83,26 \pm 7,03	82,86 \pm 6,57	0,40	0,770
NS	84,46 \pm 6,71	83,68 \pm 6,63	0,78	0,560

Tabla 12. Medida de espesor en micras (μm) de la capa de células ganglionares en ojos izquierdos (OI). (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior).

CCG OI	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
G	83,14 \pm 5,19	81,86 \pm 6,69	1,28	0,288
S	83,18 \pm 6,71	82,48 \pm 6,54	0,70	0,599
TS	82,44 \pm 5,95	81,50 \pm 6,56	0,94	0,455
TI	83,82 \pm 5,30	82,26 \pm 8,06	1,56	0,256
I	82,06 \pm 5,24	80,16 \pm 7,94	1,90	0,161
NI	82,92 \pm 5,58	81,84 \pm 6,63	1,08	0,381
NS	84,12 \pm 4,48	83,38 \pm 6,59	0,74	0,543

2.5 ESPESOR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS

Además, estudiamos la capa de fibras nerviosas a nivel macular (mRNFL) (Tablas 13 y 14), donde observamos claras diferencias de espesor, presentando los pacientes con TDAH un menor grosor de la capa de fibras nerviosas maculares que los sujetos control en todos los sectores de ambos ojos. Siendo esta diferencia estadísticamente significativa en los sectores: global, superior, temporal-superior, temporal-inferior y nasal-superior de los ojos izquierdos.

Tabla 13. Medida de espesor en micras (μm) de la capa de fibras nerviosas maculares (mRNFL) en ojos derechos (OD). (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior).

mRNFL OD	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
G	33,01 \pm 2,66	32,54 \pm 3,35	0,46	0,449
S	35,66 \pm 3,10	34,88 \pm 4,41	0,78	0,309
TS	22,34 \pm 2,16	22,10 \pm 2,21	0,24	0,585
TI	23,80 \pm 2,23	23,70 \pm 2,27	0,10	0,825
I	36,98 \pm 5,02	36,50 \pm 4,28	0,48	0,608
NI	40,54 \pm 4,39	39,66 \pm 5,49	0,88	0,378
NS	33,02 \pm 2,66	32,54 \pm 3,35	0,46	0,449

Tabla 14. Medida de espesor en micras (μm) de la capa de fibras nerviosas maculares (mRNFL) en ojos izquierdos (OI). (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). En negrita se señalan los valores p estadísticamente significativos.

mRNFL OI	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
G	33,84 \pm 3,04	32,34 \pm 3,38	1,50	0,022
S	36,18 \pm 3,36	34,52 \pm 3,91	1,66	0,025
TS	23,06 \pm 2,15	22,02 \pm 2,29	1,04	0,021
TI	24,54 \pm 1,86	23,34 \pm 2,69	1,20	0,011
I	37,62 \pm 3,62	36,06 \pm 4,41	1,56	0,056
NI	41,78 \pm 4,78	39,84 \pm 5,99	1,94	0,077
NS	39,24 \pm 4,36	37,16 \pm 4,87	2,08	0,027

2.6 ESTUDIO DE COMBINACIONES DE CAPAS

2.6.1 ESTUDIO DE LAS CAPAS DE CÉLULAS GANGLIONARES (CCG) Y FIBRAS NERVIOSAS MACULARES (mRNFL) (INNER)

Se analizó la combinación de CCG y la mRNFL con el patrón de elipse macular, que corresponden aproximadamente a las capas centrales del esquema ETDRS (Figura 32). Los resultados (Tabla 15 y 16) mostraron una disminución del grosor en los sujetos con TDAH en comparación con los controles en todos los sectores, siendo significativo en el sector nasal inferior del ojo izquierdo.

Tabla 15. Medida de espesor en micras (μm) de CCG y mRNFL en ojos derechos (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior).

INNER OD	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
G	116,02 \pm 7,93	114,64 \pm 7,38	1,38	0,370
S	118,52 \pm 7,75	117,28 \pm 8,21	1,24	0,439
TS	103,86 \pm 6,57	102,98 \pm 7,23	0,88	0,526
TI	107,60 \pm 7,07	105,84 \pm 8,38	1,76	0,256
I	118,86 \pm 13,18	117,16 \pm 8,55	1,70	0,446
NI	123,80 \pm 9,49	122,52 \pm 8,27	1,28	0,474
NS	123,02 \pm 7,34	121,56 \pm 7,16	1,46	0,317

Tabla 16. Medida de espesor en micras (μm) de CCG y mRNFL en ojos izquierdos (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). En negrita se señalan los valores p estadísticamente significativos.

INNER OI	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
G	116,98 \pm 6,59	114,20 \pm 7,80	2,78	0,057
S	119,36 \pm 8,11	117,00 \pm 8,48	2,36	0,158
TS	105,50 \pm 6,75	103,52 \pm 7,62	1,98	0,172
TI	108,36 \pm 5,99	106,60 \pm 8,45	2,76	0,063
I	119,68 \pm 6,97	116,22 \pm 9,35	3,46	0,608
NI	124,70 \pm 7,14	121,68 \pm 8,64	3,02	0,039
NS	123,36 \pm 7,26	120,54 \pm 7,91	2,82	0,067

2.6.2 ESTUDIO DE LAS CAPAS “INNER” Y LAS CAPAS EXTERNAS “OR”

A continuación, se analizó la combinación de las capas internas de la retina, según el patrón elipsoide previamente descrito (CCG + mRNFL) (INNER), junto con las capas externas (resto de la retina, OR). Los resultados mostraron una reducción generalizada del grosor macular en los sujetos con TDAH en comparación con los controles, alcanzando significación estadística en ambos ojos y todos los sectores (Tabla 17 y 18).

Tabla 17. Medida de espesor en micras (μm) de la combinación CCG y mRNFL junto con las capas externas en ojos derechos (OD) (FULL) (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). Se señalan en negrita los valores p estadísticamente significativos.

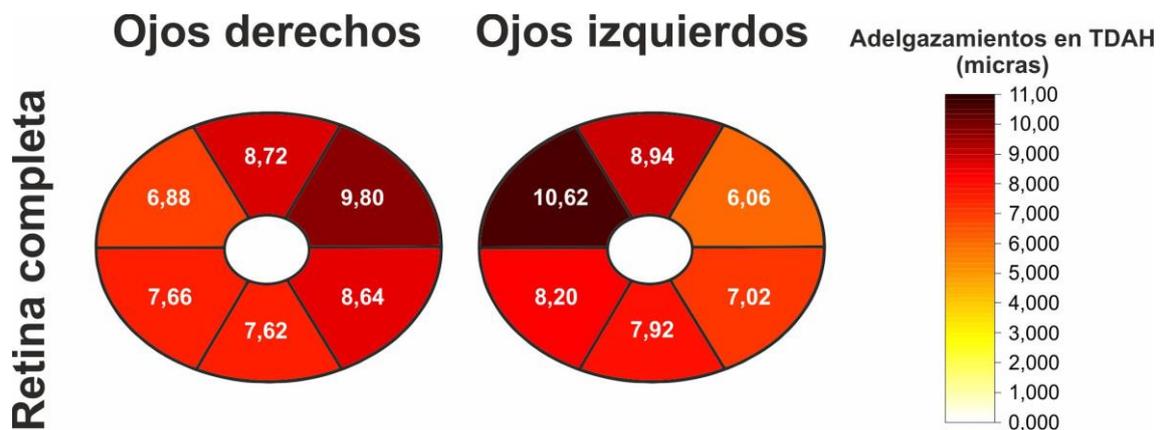
FULL OD	CONTROL	TDAH	Diferencia	T-test
			de medias	
G	244,76 \pm 10,53	236,62 \pm 12,17	8,14	0,001
S	251,98 \pm 10,78	243,26 \pm 13,10	8,72	0,000
TS	233,00 \pm 9,75	226,12 \pm 11,65	6,88	0,002
TI	234,70 \pm 11,01	227,04 \pm 14,69	7,66	0,004
I	243,96 \pm 15,86	236,34 \pm 13,65	7,62	0,012
NI	251,10 \pm 12,71	242,46 \pm 12,91	8,64	0,001
NS	253,74 \pm 11,55	243,94 \pm 13,47	9,80	0,000

Tabla 18. Medida de espesor en micras (μm) de la combinación CCG y mRNFL junto con las capas externas en ojos izquierdos (OI) (FULL) (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). Se señalan en negrita los valores p estadísticamente significativos.

FULL OI	CONTROL	TDAH	Diferencia	T-test
			de medias	
G	245,40 \pm 8,63	237,18 \pm 12,93	8,22	0,000
S	252,64 \pm 9,81	243,70 \pm 14,58	8,94	0,001
TS	234,74 \pm 9,14	228,68 \pm 13,16	6,06	0,009
TI	235,16 \pm 8,69	228,14 \pm 15,01	7,02	0,005
I	244,18 \pm 9,46	236,26 \pm 14,68	7,92	0,002
NI	250,86 \pm 10,57	242,66 \pm 13,22	8,20	0,001
NS	253,86 \pm 12,10	243,24 \pm 14,65	10,62	0,000

Realizamos una representación gráfica mediante un diagrama de colores para ilustrar las diferencias en el espesor de la retina completa en los sectores de la elipse, correspondientes a los sectores internos del ETDRS. Se representa el adelgazamiento en TDAH en micras de ambos ojos (Figura 45).

Figura 45. Representación gráfica del adelgazamiento del espesor total de la retina macular según el patrón de la elipse en sujetos con TDAH en comparación con los controles. El diagrama en colores ilustra la disminución en micras.



2.6.2.1 CURVA ROC DE LA COMBINACIÓN DE CAPAS “INNER” Y LAS CAPAS EXTERNAS “OR”

En el gráfico presentado en la Figura 46 y 47, se muestran las curvas ROC correspondientes a las mediciones de espesor de la retina total en estructura de elipsoide, correspondiente a las capas centrales del ETDRS para ambos grupos, en ojo derechos y ojos izquierdos respectivamente.

Las tablas acompañantes muestran el valor numérico del área bajo la curva en cada sector de ambos ojos.

Figura 46. Curva ROC donde se representa la combinación de las capas internas (CCG y mRNFL) junto con las capas externas en ojos derechos (OD) (FULL). (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). La tabla a la derecha muestra los valores del área bajo la curva (AUC). En negrita se señalan los valores AUC con poder discriminativo moderado ($\geq 0,7$).

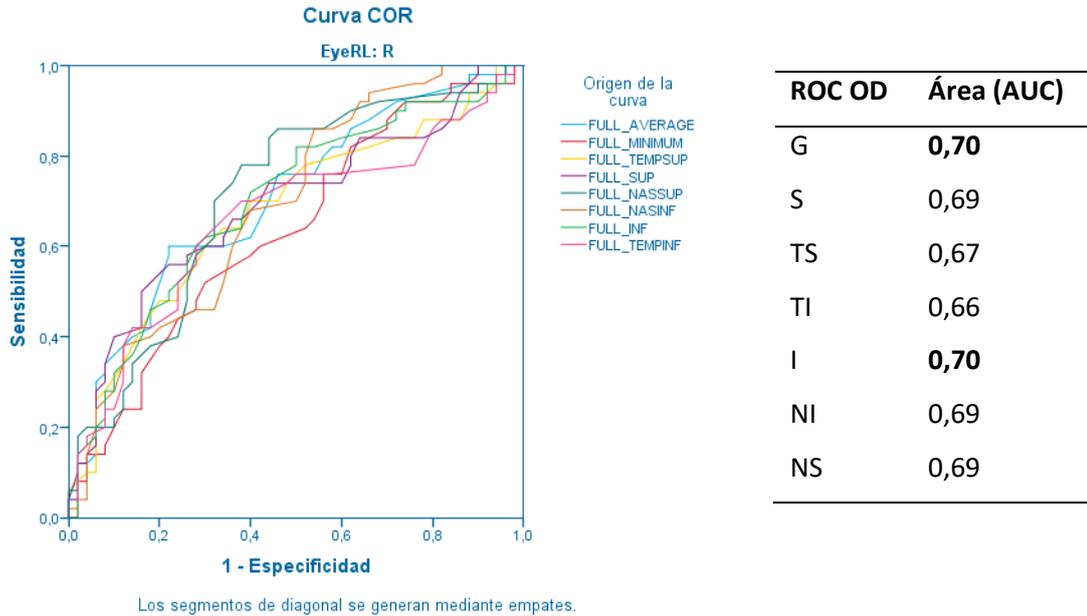
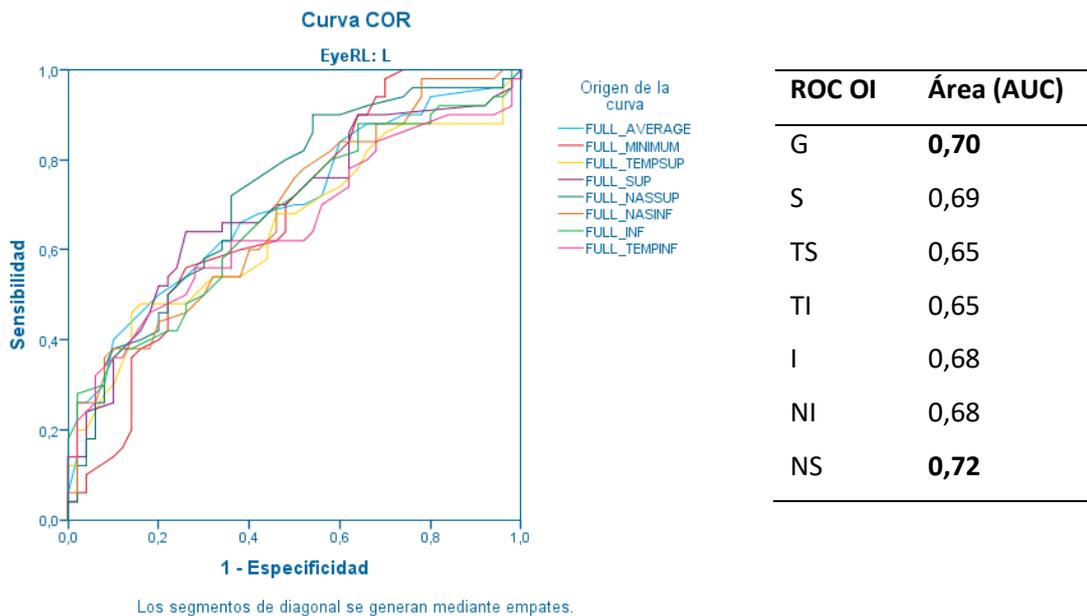


Figura 47. Curva ROC donde se representa la combinación de las capas internas (CCG y mRNFL) junto con las capas externas en ojos izquierdos (OI) (FULL). (G representa global, S, superior, TS, temporal superior, TI, temporal inferior, I, inferior, NI, nasal inferior, NS, nasal superior). La tabla a la derecha muestra los valores del área bajo la curva (AUC). En negrita se señalan los valores AUC con poder discriminativo moderado ($\geq 0,7$).



El área bajo la curva (AUC) en la mayoría de los sectores se encuentra entre 0,6-0,7, que se corresponde con un poder discriminativo bajo-moderado. Sin embargo, los valores globales de ambos ojos, sector inferior en ojo derecho y nasal superior en ojo izquierdo presentan un poder discriminativo moderado ($\geq 0,7$).

3. ESTUDIO DE NERVIÓ ÓPTICO MEDIANTE OCT ESTRUCTURAL

3.1 ESPESOR DE LAS CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS PERIPAPILARES

Se evaluó el espesor de la capa de fibras nerviosas a nivel del nervio óptico en ambos ojos, primero se analizó dividiendo el área del nervio óptico en 4 sectores en ambos ojos: superior, temporal, inferior y nasal (Tabla 19 y 20).

En los dos ojos se determinó una reducción de la capa de fibras nerviosas en la mayoría de los sectores, llegando a la significación estadística en el sector inferior del ojo derecho y acercándose a la significación ($p=0,07$) en el ojo izquierdo.

Tabla 19. Medida del espesor en micras (μm) de la capa de fibras nerviosas peripapilares (pRNFL) en los ojos derechos (OD) (S, superior, T, temporal, I, inferior y N, nasal). Se señalan en negrita los valores p estadísticamente significativos.

pRNFL OD	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
S	116,66 \pm 12,96	118,18 \pm 15,79	-1,52	0,600
T	64,48 \pm 7,49	62,42 \pm 11,11	2,44	0,192
I	125,04 \pm 17,24	117,94 \pm 17,94	7,10	0,046
N	63,36 \pm 10,79	71,34 \pm 12,37	-1,98	0,396

Tabla 20. Medida del espesor en micras (μm) de la capa de fibras nerviosas peripapilares (pRNFL) en los ojos izquierdos (OI) (S, superior, T, temporal, I, inferior y N, nasal).

pRNFL OI	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
S	120,36 \pm 17,75	119,72 \pm 18,82	0,64	0,854
T	64,48 \pm 7,49	62,42 \pm 11,11	2,06	0,280
I	123,32 \pm 15,31	117,300 \pm 17,52	6,02	0,070
N	65,04 \pm 11,20	68,540 \pm 11,49	-3,48	0,129

Posteriormente se analizó la capa de fibras nerviosas de cada uno de los 12 sectores horarios del área peripapilar.

En la mayoría de los sectores de ambos ojos se observó un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas peripapilares en pacientes con TDAH en comparación con los sujetos control, excepto en los sectores correspondientes a las horas II y IV en ambos ojos, XI en el ojo derecho y VIII en el ojo izquierdo.

Este adelgazamiento fue estadísticamente significativo en el sector correspondiente a las VII horas en ambos ojos (Tabla 21 y tabla 22).

Tabla 21. Medición del espesor en micras (μm) de la capa de fibras nerviosas peripapilares (pRNFL) en los ojos derechos (OD). (Sectores horarios: I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI y XII). Se señalan en negrita los valores p estadísticamente significativos.

pRNFL OD	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
I	104,70 \pm 15,82	103,00 \pm 21,61	1,70	0,655
II	84,74 \pm 18,70	87,40 \pm 19,58	-2,66	0,489
III	56,82 \pm 8,25	55,02 \pm 10,29	1,80	0,337
IV	66,30 \pm 12,41	69,54 \pm 14,17	-3,24	0,227
V	103,10 \pm 23,97	100,18 \pm 26,73	2,92	0,597
VI	133,68 \pm 27,21	125,22 \pm 31,71	8,46	0,156
VII	138,10 \pm 17,06	126,12 \pm 22,60	11,98	0,004
VIII	70,24 \pm 10,01	68,28 \pm 16,17	1,96	0,468
IX	51,74 \pm 6,4	51,36 \pm 7,24	0,38	0,418
X	79,98 \pm 13,36	76,22 \pm 13,72	3,76	0,168
XI	128,98 \pm 19,03	129,80 \pm 22,55	-0,82	0,845
XII	119,34 \pm 28,38	118,46 \pm 28,46	0,88	0,877

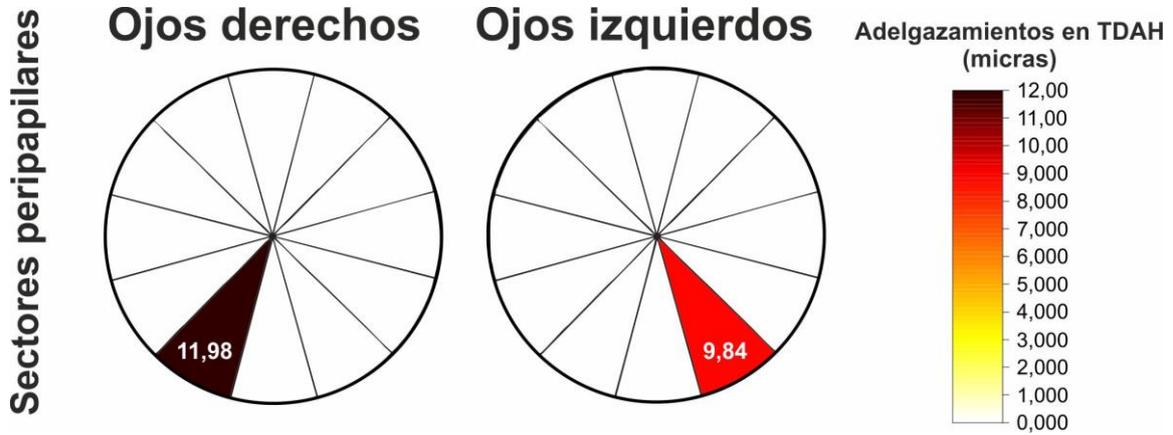
Tabla 22. Medición del espesor en micras (μm) de la capa de fibras nerviosas peripapilares (pRNFL) en los ojos izquierdos (OI). (Sectores horarios: I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI y XII). Se señalan en negrita los valores *p* estadísticamente significativos.

pRNFL OI	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
I	116,04 \pm 26,09	111,68 \pm 23,93	4,36	0,386
II	80,20 \pm 18,37	85,58 \pm 19,65	-5,38	0,161
III	53,18 \pm 9,85	53,98 \pm 9,57	-0,80	0,681
IV	61,46 \pm 11,28	63,88 \pm 11,46	-2,42	0,290
V	101,82 \pm 20,50	96,06 \pm 24,29	5,76	0,203
VI	131,32 \pm 22,50	125,68 \pm 28,87	5,64	0,279
VII	136,70 \pm 20,14	127,76 \pm 23,19	8,94	0,042
VIII	64,56 \pm 8,81	65,62 \pm 13,85	-1,06	0,649
IX	51,14 \pm 6,28	51,06 \pm 7,15	0,08	0,325
X	77,52 \pm 12,35	74,54 \pm 14,51	2,98	0,272
XI	125,76 \pm 18,65	123,56 \pm 22,84	2,20	0,599
XII	119,34 \pm 28,38	118,46 \pm 28,46	0,88	0,877

Realizamos una representación gráfica mediante un diagrama de colores, para ilustrar las diferencias en el espesor la capa de fibras nerviosas peripapilares.

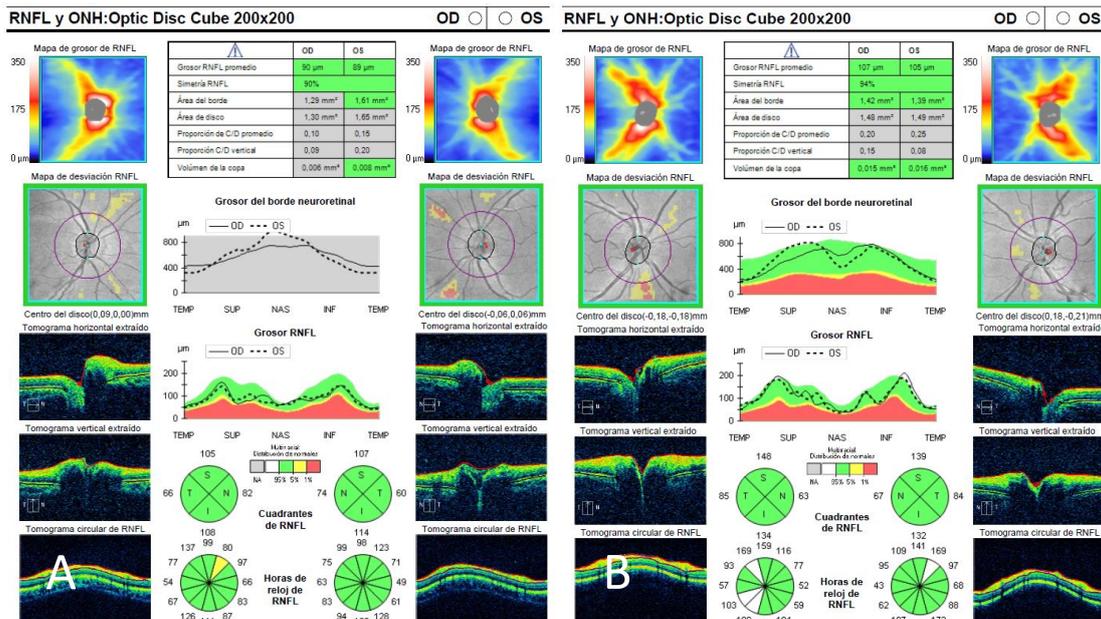
Esta representación visual, permite destacar de manera precisa el adelgazamiento observado en el sector horario VII de ambos ojos en los pacientes con TDAH, mostrando las diferencias en micras (Figura 48).

Figura 48. Representación gráfica del adelgazamiento del sector horario VIIIh de forma simétrica en los ojos izquierdos y derechos en sujetos con TDAH en comparación con los controles. El diagrama en colores ilustra la disminución en micras.



La figura 49 muestra una comparativa del espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilares entre un sujeto con TDAH y un sujeto control, evidenciando una reducción significativa en el TDAH. Esta diferencia es particularmente pronunciada en el sector VII.

Figura 49. Comparación de capa de RNFL peripapilares. El sujeto con TDAH (A) presenta una disminución de RNFL respecto al sujeto control (B), comprobando que esta mayor diferencia se encuentra en el sector VII (TDAH 126 μm Vs. Control 190 μm).



3.1.1 CURVA ROC DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS PERIPAPILARES

Además del análisis del espesor total de la retina macular y sus distintas capas, se examinó el valor diagnóstico de la capa de fibras nerviosas peripapilares (RNFL), medida mediante OCT, para distinguir entre sujetos con TDAH y sujetos normotípicos. Este análisis busca evaluar si el espesor de la RNFL puede servir como un biomarcador eficaz para diferenciar entre ambos grupos.

Estas curvas ROC permiten evaluar la capacidad discriminativa del espesor de la RNFL, proporcionando información sobre la sensibilidad y especificidad en distintos puntos de corte.

Las Figuras 55 y 56 muestran las curvas ROC correspondientes a las mediciones de RNFL en los ojos derechos e izquierdos, respectivamente.

Figura 55. Curva ROC donde se representa el espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilares (pRNFL) en los ojos derechos (OD). Tabla con la representación numérica del área bajo la curva (AUC) por cuadrantes (S, Superior, T, Temporal, I, Inferior N, Nasal) y sectores horarios (I a XII horas). En negrita se señalan los valores AUC con poder discriminativo moderado ($\geq 0,7$).

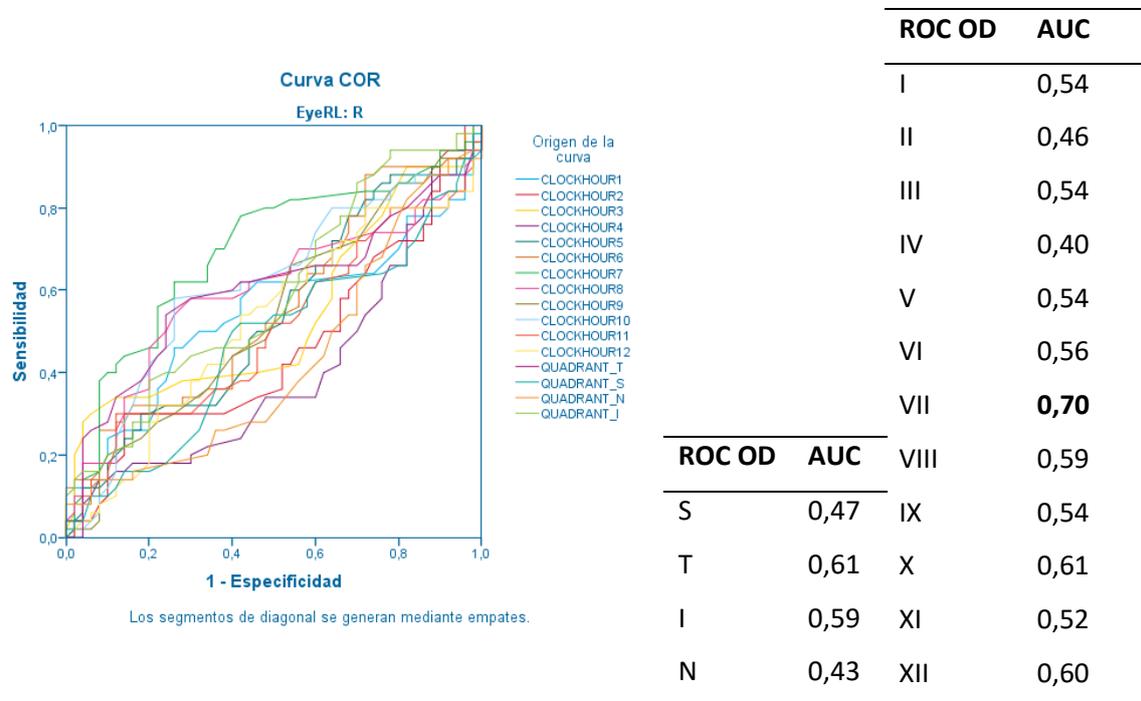
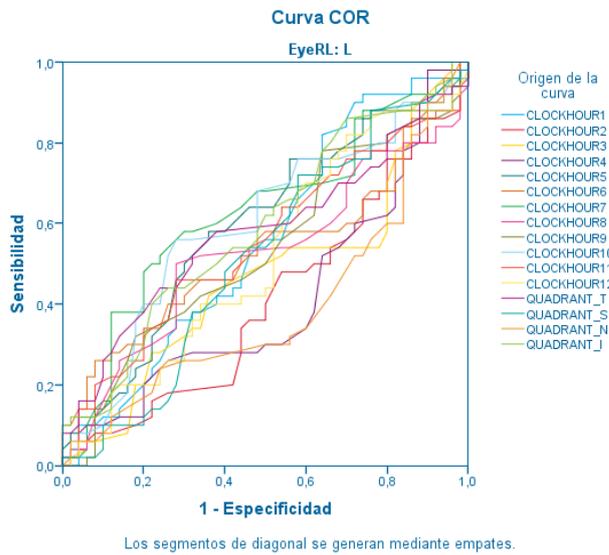


Figura 56. A. Curva ROC donde se representa el espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilares (pRNFL) en los ojos izquierdos (OI) Tabla con la representación numérica del área bajo la curva (AUC) por cuadrantes (S, Superior, T, Temporal, I, Inferior, N, Nasal) y sectores horarios (I a XII horas).



		ROC OI	AUC
		Ih	0,56
		IIh	0,41
		IIIh	0,47
		IVh	0,41
		V	0,59
		VIh	0,53
		VIIh	0,64
		VIIIh	0,53
		IXh	0,53
		Xh	0,60
		XIh	0,55
		XIIh	0,51
ROC OD	AUC		
S	0,52		
T	0,58		
I	0,60		
N	0,39		

La curva ROC de la RNFL permite evaluar la capacidad de este parámetro como biomarcador diagnóstico, mostrando la relación entre la sensibilidad y especificidad en diferentes puntos de corte.

Como se puede observar en la figura 55, el área bajo la curva (AUC) es de 0,7 en el sector horario de las VII en ojo derecho y cercano en el ojo izquierdo (0,64) (Figura 56), lo que refleja un poder discriminativo moderado de la capa de fibras nerviosas peripapilares para identificar sujetos con TDAH en comparación con los controles sanos.

Este hallazgo sugiere que el sector horario VII de RNFL peripapilar, podría ser un indicador en la detección de TDAH.

3.2 OTROS PARÁMETROS ESTRUCTURALES DEL NERVIÓ ÓPTICO

En la presente sección, se detallan los resultados obtenidos a partir de OCT para el análisis del nervio óptico en los sujetos estudiados (Tabla 23 y 24).

Los parámetros clave evaluados incluyen el área del borde (Rim Area), el área del disco óptico (Disco Area), la relación copa/disco promedio (Average cd Ratio), el grosor promedio de la capa de fibras nerviosas retinianas (Average Thickness), la relación copa/disco vertical (Vertical cd Ratio), el volumen de la copa (Cup Volume) y el diámetro del disco (Diámetro de disco).

Tabla 23. Medida de otros parámetros del nervio óptico de los ojos derechos (OD) en TDAH y controles.

Disco óptico OD	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
Rim area	1,37 ± 0,197	1,45 ± 0,25	-0,07	0,089
Disco area	1,75 ± 0,321	1,79 ± 0,32	-0,03	0,540
Average CD Ratio	0,40 ± 0,191	0,38 ± 0,16	0,01	0,679
Average Thicknes	94,58 ± 8,732	94,50 ± 9,78	0,08	0,966
Vertical CD Ratio	0,38 ± 0,179	0,35 ± 0,17	0,03	0,393
Cup volume	0,12 ± 0,144	0,10 ± 0,13	0,02	0,427
Diámetro del disco	1,44 ± 0,154	1,46 ± 0,15	-0,01	0,567

Tabla 24. Medida de otros parámetros del nervio óptico de los ojos izquierdos (OI) en TDAH y controles.

Disco óptico OI	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
Rim area	1,38 ± 0,23	1,45 ± 0,28	-0,07	0,186
Disco area	1,74 ± 0,39	1,79 ± 0,32	-0,04	0,505
Average CD Ratio	0,38 ± 0,19	0,38 ± 0,16	-0,01	0,822
Average Thicknes	93,32 ± 9,16	93,70 ± 10,21	-0,38	0,845
Vertical CD Ratio	0,34 ± 0,18	0,34 ± 0,17	-0,01	0,746
Cup volume	0,12 ± 0,19	0,10 ± 0,11	0,02	0,445
Diámetro del disco	1,40 ± 0,17	1,44 ± 0,14	-0,03	0,235

Tras realizar el análisis estadístico correspondiente, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados en ninguno de los parámetros del nervio óptico mencionados ($p > 0,05$).

4. ESTUDIO DE RETINA MACULAR MEDIANTE OCTA

4.1 DENSIDAD DE PERFUSIÓN

En esta sección, se presentan los resultados obtenidos de la densidad de perfusión retiniana en el área macular, medida con la angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA), utilizando un área de análisis de 6x6mm. Los datos se han segmentado en 9 sectores de acuerdo con el esquema del Estudio del Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (ETDRS), tal como se describió previamente en la sección de Metodología.

Las tablas 25 y 26 muestran la densidad de perfusión correspondiente a cada uno de los sectores definidos por el ETDRS: centro, cuadrantes internos (superior, nasal, inferior, temporal) y cuadrantes externos (superior, nasal, inferior, temporal) tanto en ojos izquierdos como en ojos derechos.

Tabla 25. Densidad de perfusión (DP) 6x6 mm (%) en los ojos derechos (OD) en OCTA dividida en 9 sectores definidos por el ETDRS: Centro (C0), nasal interno (N1), nasal externo (N2), superior interno (S1), superior externo (S2), temporal interno (T1), temporal externo (T2), inferior interno (I1) e inferior externo (I2). Se señalan en negrita los valores p estadísticamente significativos ($p > 0,05$).

DP (%) OD	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
C0	0,20 ± 0,07	0,18 ± 0,09	0,01	0,377
N1	0,38 ± 0,06	0,36 ± 0,07	0,01	0,174
N2	0,37 ± 0,07	0,35 ± 0,08	0,01	0,441
S1	0,40 ± 0,05	0,38 ± 0,05	0,02	0,084
S2	0,42 ± 0,04	0,41 ± 0,04	0,01	0,263
T1	0,38 ± 0,06	0,36 ± 0,07	0,01	0,211
T2	0,46 ± 0,05	0,45 ± 0,06	0,01	0,398
I1	0,40 ± 0,05	0,37 ± 0,07	0,02	0,028
I2	0,42 ± 0,05	0,41 ± 0,06	0,01	0,209

Tabla 26. Densidad de perfusión (DP) 6x6 mm (%) en los ojos izquierdos (OI) medida por OCTA dividida en 9 sectores definidos por el ETDRS: Centro (C0), nasal interno (N1), nasal externo (N2), superior interno (S1), superior externo (S2), temporal interno (T1), temporal externo (T2), inferior interno (I1) e inferior externo (I2).

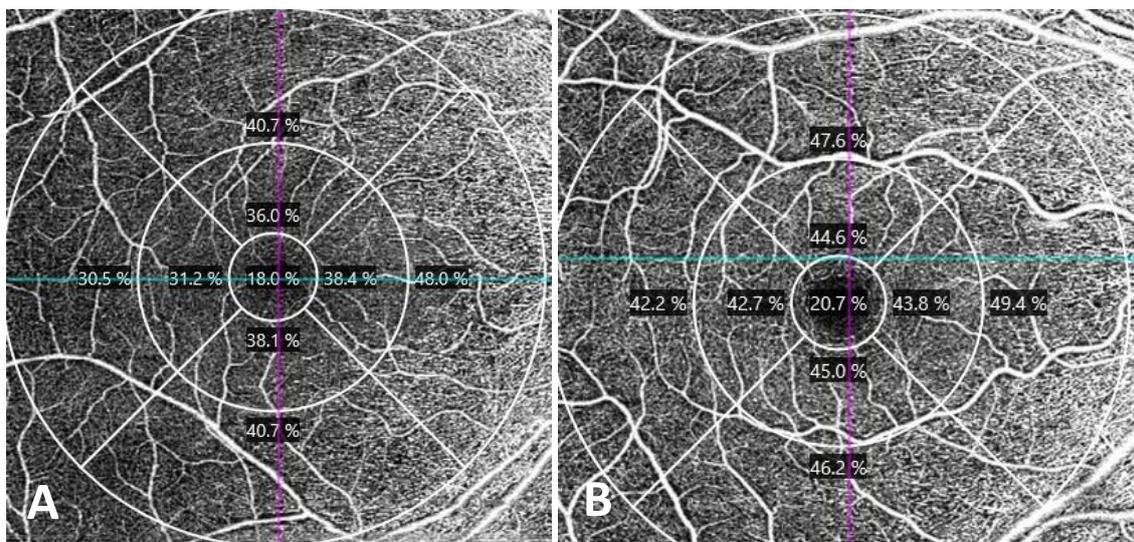
DP (%) OI	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
C0	0,17 ± 0,08	0,16 ± 0,08	0,01	0,575
N1	0,36 ± 0,06	0,35 ± 0,08	0,01	0,453
N2	0,36 ± 0,07	0,35 ± 0,07	0,01	0,767
S1	0,39 ± 0,06	0,37 ± 0,08	0,02	0,174
S2	0,42 ± 0,04	0,41 ± 0,05	0,02	0,119
T1	0,35 ± 0,07	0,34 ± 0,08	0,02	0,359
T2	0,45 ± 0,05	0,44 ± 0,05	0,01	0,398
I1	0,37 ± 0,06	0,36 ± 0,08	0,02	0,214
I2	0,41 ± 0,05	0,40 ± 0,06	0,01	0,702

En todos los sectores de la retina macular analizados de ambos ojos, se observa una disminución en la vascularización en pacientes con TDAH en comparación con los pacientes normotípicos.

Sin embargo, esta diferencia es solo significativa en el sector inferior interno de los ojos derechos ($p < 0,05$).

La figura 50 presenta una comparación de la densidad de perfusión macular entre un sujeto con TDAH y un sujeto control, revelando una disminución notable en la densidad de perfusión en todos los sectores del área macular en el individuo con TDAH en comparación con el control.

Figura 50. Comparación de densidad de perfusión a nivel macular. El sujeto con TDAH (A) presenta una disminución de densidad de perfusión respecto al sujeto control (B) en todos los sectores.



4.2 DENSIDAD VASCULAR

En esta sección se presentan los resultados de la densidad vascular retiniana en el área macular, evaluada mediante angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA) utilizando un área de análisis de 6x6mm.

Se llevó a cabo un análisis comparativo de la densidad vascular (mm/mm^2). en la retina macular entre pacientes con TDAH y sujetos normotípicos.

Para ello, la región macular se segmentó en 9 sectores de acuerdo con el esquema ETDRS: central, nasales (interno y externo), temporales (interno y externo), superiores (interno y externo) e inferiores (interno y externo), analizando tanto los ojos derechos (Tabla 27) como los ojos izquierdos (Tabla 28).

Tabla 27. Comparación de la Densidad Vascular (mm/mm^2) 6x6mm de la retina macular por sectores ETDRS entre pacientes con TDAH y controles normotípicos en ojos derechos (OD). Centro (C0), nasal interno (N1), nasal externo (N2), superior interno (S1), superior externo (S2), temporal interno (T1), temporal externo (T2), inferior interno (I1) e inferior externo (I2). Se señalan en negrita los valores p estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

DV (mm/mm^2)	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
OD				
C0	9,18 ± 3,41	8,41 ± 4,06	0,76	0,308
N1	16,45 ± 2,64	15,27 ± 3,11	1,18	0,043
N2	15,48 ± 2,80	14,85 ± 3,19	0,62	0,299
S1	17,03 ± 2,13	16,02 ± 2,51	1,01	0,032
S2	17,57 ± 1,63	16,90 ± 2,02	0,67	0,070
T1	16,66 ± 2,48	15,84 ± 3,01	0,82	0,140
T2	19,24 ± 2,13	18,51 ± 2,79	0,73	0,142
I1	16,93 ± 2,07	15,82 ± 2,84	1,11	0,028
I2	17,31 ± 1,79	16,84 ± 2,28	0,47	0,252

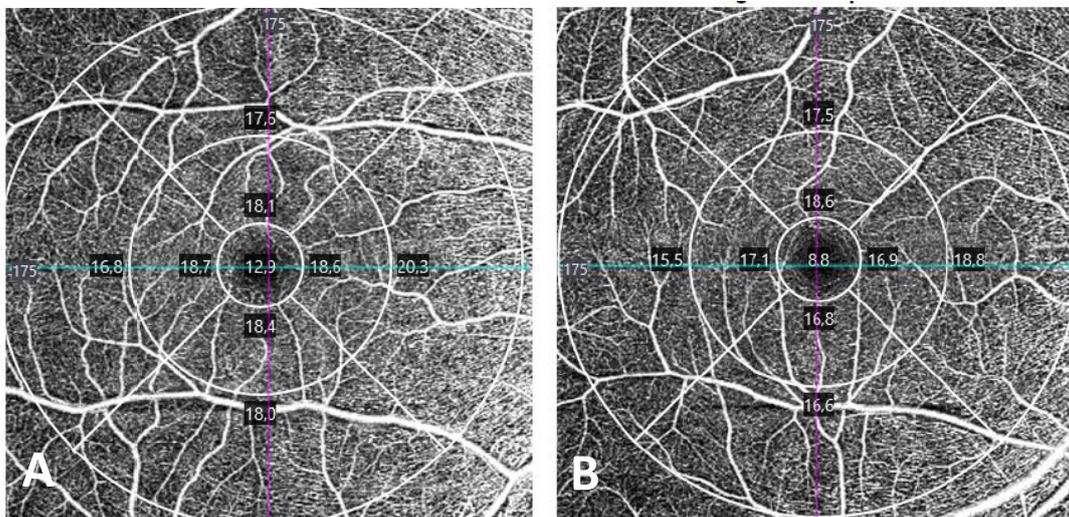
Tabla 28. Comparación de la Densidad Vascular (mm/mm^2) 6x6mm de la retina macular por sectores ETDRS entre pacientes con TDAH y controles normotípicos en ojos izquierdos (OI). Centro (C0), nasal interno (N1), nasal externo (N2), superior interno (S1), superior externo (S2), temporal interno (T1), temporal externo (T2), inferior interno (I1) e inferior externo (I2).

DV (mm/mm^2)	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
OI				
C0	8,07 ± 3,55	7,35 ± 3,46	0,71	0,313
N1	15,87 ± 2,75	15,27 ± 3,44	0,59	0,343
N2	15,10 ± 2,78	14,82 ± 2,92	0,27	0,625
S1	16,45 ± 2,35	15,48 ± 3,50	0,96	0,108
S2	17,39 ± 1,44	16,64 ± 2,30	0,75	0,054
T1	15,61 ± 3,19	14,73 ± 3,73	0,87	0,211
T2	18,81 ± 2,18	18,45 ± 2,37	0,36	0,429
I1	16,11 ± 2,31	15,38 ± 3,27	0,73	0,195
I2	17,01 ± 1,88	16,68 ± 2,28	0,32	0,433

Los resultados muestran una reducción en la densidad vascular de todos los sectores analizados en individuos con TDAH respecto a los controles, de forma congruente, en ambos ojos. Alcanzando la significación estadística en los sectores internos nasales, superiores e inferiores del ojo derecho.

La figura 51 presenta una comparación de la densidad vascular en la región macular entre un sujeto con TDAH y un sujeto control, observando una reducción notable en la densidad vascular del individuo con TDAH en comparación con el control.

Figura 51. En esta imagen se muestra un ejemplo de la densidad vascular macular mediante OCTA de dos participantes del estudio. A la izquierda se muestra un paciente con TDAH que presenta los sectores disminuidos respecto al control.



Además, se realizó un análisis detallado de la densidad vascular en la retina enfocándose en las diferentes regiones de interés: *Vessel Central* (región foveal central), *Vessel Inner* (cuadrantes internos según el esquema ETDRS), *Vessel Outer* (cuadrantes externos según el esquema ETDRS), y *Vessel Full* (densidad vascular total en el área macular).

La comparación entre pacientes con TDAH y controles normotípicos en ojos derechos se presenta en la tabla 29 y en ojos izquierdos en la tabla 30.

Tabla 29. Comparación de la Densidad Vascular (DV) (mm/mm²) en diferentes regiones de la retina macular (Vessel Central, Vessel Inner, Vessel Outer, Vessel Full) entre pacientes con TDAH y controles normotípicos en ojos derechos (OD).

DV (mm/mm ²)	OD CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
Vessel Central	9,22 ± 3,47	8,40 ± 4,04	0,81	0,28
Vessel Inner	16,79 ± 2,10	15,85 ± 2,55	0,94	0,04
Vessel Outer	17,13 ± 2,89	16,57 ± 3,01	0,56	0,34
Vessel Full	16,76 ± 2,89	16,06 ± 2,99	0,70	0,23

Tabla 30. Comparación de la Densidad Vascular (DV) (mm/mm²) en diferentes regiones de la retina macular (Vessel Central, Vessel Inner, Vessel Outer, Vessel Full) entre pacientes con TDAH y controles normotípicos en ojos izquierdos (OI).

DV (mm/mm ²)	OI CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
Vessel Central	8,10 ± 3,60	7,61 ± 3,59	0,49	0,49
Vessel Inner	15,98 ± 2,41	15,33 ± 3,27	0,66	0,25
Vessel Outer	16,88 ± 2,78	16,51 ± 3,11	0,36	0,53
Vessel Full	16,38 ± 2,80	15,90 ± 3,20	0,47	0,43

En la comparación de la densidad vascular entre pacientes con TDAH y controles, se aprecia una tendencia general hacia una menor vascularización, en todas las regiones analizadas de la retina macular (*Vessel Central*, *Vessel Inner*, *Vessel Outer* y *Vessel Full*) en los pacientes con TDAH en ambos ojos.

Sin embargo, estas diferencias solo alcanzaron la significación estadística ($p < 0,05$) en los cuadrantes internos según el esquema ETDRS de los ojos derechos.

4.3 ZONA AVASCULAR FOVEAL (FAZ)

Además de los parámetros previamente mencionados, se realizó un análisis detallado de la zona avascular foveal (FAZ) en la mácula de ambos ojos (Tabla 31 y 32). Los parámetros evaluados incluyen el área de la FAZ (FAZ Area), el perímetro de la FAZ (FAZ Perimeter) y el índice de circularidad de la FAZ (FAZ Circularity Index).

Tabla 31. Parámetros de la Zona Avascular Foveal (FAZ) en la mácula: Área (mm²) Perímetro (mm) e Índice de Circularidad en ojos derechos (OD).

FAZ OD	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
FAZ Area (mm ²)	0,22 ± 0,11	0,20 ± 0,12	0,019	0,405
FAZ Perimeter (mm)	5,38 ± 0,24	4,47 ± 0,25	0,095	0,985
FAZ Circularity Index (adimensional)	4,14 ± 0,24	3,97 ± 0,23	0,170	0,971

Tabla 32. Parámetros de la Zona Avascular Foveal (FAZ) en la mácula: Área (mm²) Perímetro (mm) e Índice de Circularidad en ojos izquierdos (OI).

FAZ OI	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
FAZ Area (mm ²)	0,22 ± 0,10	0,20 ± 0,11	0,01	0,452
FAZ Perimeter (mm)	5,41 ± 0,24	1,97 ± 0,61	3,44	0,320
FAZ Circularity Index (adimensional)	4,15 ± 0,24	0,66 ± 0,11	3,48	0,317

En el análisis de los parámetros de la zona avascular foveal (FAZ), incluyendo el área, el perímetro y el índice de circularidad, se observó que los valores fueron mayores en los pacientes normotípicos, en comparación con los pacientes con TDAH.

No obstante, estas diferencias no alcanzaron significación estadística ($p > 0,05$).

5. ESTUDIO DEL NERVIO ÓPTICO MEDIANTE OCTA

5.1 DENSIDAD DE PERFUSIÓN PERIPAPILAR

5.1.1 ANÁLISIS POR SECTORES DEL NERVIO ÓPTICO

El primer paso en el análisis de la densidad de perfusión peripapilar (pDP), utilizando la OCTA de Cirrus con el patrón de 4,5x4,5mm, consistió en evaluar la densidad en los diferentes sectores del nervio óptico (Nasal, Superior, Temporal e Inferior) en ambos ojos.

La tabla 33 y 34 presenta los valores de densidad de perfusión peripapilar para cada uno de estos sectores, en ojos derechos y ojos izquierdos respectivamente, comparando los resultados obtenidos en pacientes con TDAH con los controles.

Tabla 33. Comparación de la Densidad de Perfusión Peripapilar (pDP) en diferentes regiones de la retina macular en los ojos derechos (OD) (N, nasal, S, superior, T, temporal e I, inferior).

pDP (%) OD	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
N	0,41 ± 0,02	0,42 ± 0,03	0,007	0,358
S	0,42 ± 0,02	0,42 ± 0,02	-0,002	0,646
T	0,46 ± 0,02	0,46 ± 0,03	0,003	0,645
I	0,44 ± 0,02	0,43 ± 0,03	0,011	0,059

Tabla 34. Comparación de la Densidad de Perfusión Peripapilar en diferentes regiones de la retina macular en los ojos izquierdos (OI) (N, nasal, S, superior, T, temporal e I, inferior).

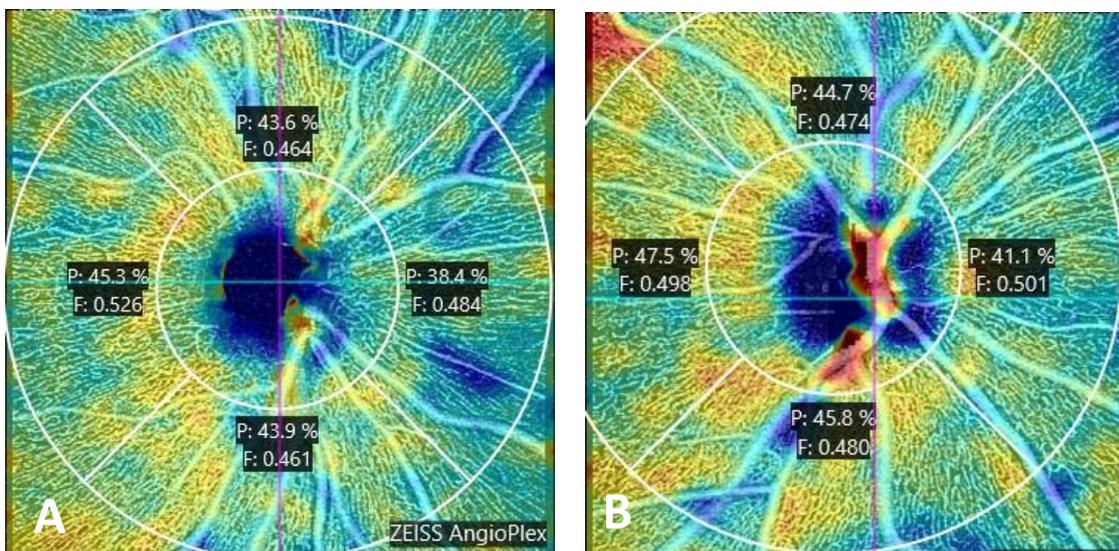
pDP (%) OI	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
N	0,41 ± 0,02	0,41 ± 0,05	0,007	0,350
S	0,42 ± 0,01	0,42 ± 0,02	-0,003	0,641
T	0,46 ± 0,02	0,46 ± 0,04	0,005	0,635
I	0,43 ± 0,02	0,42 ± 0,03	0,012	0,052

En todos los sectores, excepto el sector superior, se aprecia una disminución de densidad de perfusión peripapilar en TDAH respecto a controles, sin alcanzar la

significación estadística. Encontramos unos valores cercanos a la significación en la zona inferior ($p=0,059$) de ambos ojos.

La figura 52 muestra la comparación de la densidad de perfusión peripapilar entre un sujeto con TDAH y un sujeto control. En estas imágenes, se evidencia una disminución en la densidad de perfusión en el individuo con TDAH en comparación con el sujeto control.

Figura 52. En esta imagen se muestra un ejemplo de la densidad de perfusión del nervio óptico OCTA de dos participantes del estudio. A la izquierda (A) se muestra un paciente con TDAH que presenta todos los sectores disminuidos respecto al control (B).



5.1.2 ANÁLISIS DE PARÁMETROS GLOBALES DE PERFUSIÓN

Posteriormente, se realizó un análisis global de la densidad de perfusión en el nervio óptico evaluando los siguientes parámetros de perfusión.

La tabla 35 y 36 presenta los valores de densidad de perfusión para cada uno de estos sectores en ojos derechos y ojos izquierdos respectivamente, comparando los resultados obtenidos en pacientes con TDAH con los controles.

Tabla 35. Comparación de la Densidad de Perfusión Peripapilar (pDP) en diferentes áreas de la retina macular en ojos derechos (OD), incluyendo parámetros globales de perfusión: Perfusión Central, Perfusión Inner, Perfusión Outer y Perfusión Full. Se señalan en negrita los valores p significativos ($p < 0,05$).

pDP (%) OD	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
P central	0,20 ± 0,08	0,18 ± 0,09	0,007	0,014
P. Inner	0,39 ± 0,05	0,37 ± 0,06	0,013	0,020
P. Outer	0,42 ± 0,04	0,40 ± 0,05	0,016	0,019
P. Full	0,41 ± 0,04	0,38 ± 0,06	0,016	0,025

Tabla 36. Comparación de la Densidad de Perfusión Peripapilar (pDP) en diferentes áreas de la retina macular en ojos izquierdos (OI), incluyendo parámetros globales de perfusión: Perfusión Central, Perfusión Inner, Perfusión Outer y Perfusión Full.

pDP (%) OI	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
P central	0,17 ± 0,08	0,16 ± 0,08	0,007	0,637
P. Inner	0,37 ± 0,06	0,35 ± 0,07	0,013	0,338
P. Outer	0,41 ± 0,03	0,39 ± 0,06	0,016	0,116
P. Full	0,40 ± 0,04	0,38 ± 0,06	0,016	0,118

Los resultados presentados en las Tablas 35 y 36, muestran una disminución en la densidad de perfusión en todos los parámetros globales, evaluados para los ojos derechos e izquierdos, en pacientes con TDAH en comparación con los controles normotípicos.

Esta disminución alcanzó la significación estadística en los ojos derechos ($p < 0,05$).

5.2 ÍNDICE DE FLUJO PERIPAPILAR

En el análisis del índice de flujo peripapilar (pIF) realizado con OCTA, se evaluaron los resultados para ambos ojos (derecho e izquierdo) distribuidos por los siguientes sectores: nasal (N), superior (S), temporal (T) e inferior (I). Los resultados detallados se presentan en las Tablas 37 y 38.

Tabla 37. Índice de flujo peripapilar (pIF) (%) en ojos derechos (OD) por sectores: N, (Nasal), S (Superior), T (Temporal) e I (Inferior). Se señalan en negrita los valores p significativos ($p < 0,05$).

pIF (%) OD	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
N	0,45 ± 0,03	0,44 ± 0,04	0,012	0,118
S	0,44 ± 0,02	0,42 ± 0,05	0,018	0,050
T	0,47 ± 0,04	0,45 ± 0,05	0,016	0,079
I	0,44 ± 0,02	0,43 ± 0,03	0,010	0,345

Tabla 38. Índice de flujo peripapilar (pIF) (%) en ojos izquierdos (OI) por sectores: N, (Nasal), S (Superior), T (Temporal) e I (Inferior). Se señalan en negrita los valores p significativos ($p < 0,05$).

pIF (%) OI	CONTROL	TDAH	Diferencia de medias	T-test
N	0,43 ± 0,04	0,42 ± 0,04	0,016	0,093
S	0,43 ± 0,03	0,42 ± 0,04	0,017	0,024
T	0,47 ± 0,03	0,44 ± 0,05	0,024	0,023
I	0,43 ± 0,03	0,42 ± 0,03	0,014	0,041

Las tablas muestran los valores del índice de flujo peripapilar para cada sector analizado. Se observó una tendencia a la disminución, en el índice de flujo peripapilar en los pacientes con TDAH, en comparación con los controles normotípicos en todos los sectores evaluados.

Esta disminución alcanzó la significación estadística en el sector superior de los ojos derechos y en los sectores superior, temporal e inferior de los ojos izquierdos.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En esta tesis doctoral, hemos investigado las diferencias en la retina de pacientes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) frente a controles sanos, utilizando herramientas avanzadas como la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) y la Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA). Nuestro objetivo fue identificar biomarcadores que pudieran facilitar un diagnóstico temprano y mejorar el manejo del TDAH, un trastorno que afecta al 5-7% de la población infantil (Sandstrom A. 2021 y cols.), y que tiene un impacto significativo tanto en el individuo como en la sociedad.

El TDAH no solo es uno de los trastornos neuropsiquiátricos más comunes en niños y adolescentes, sino que también acarrea graves consecuencias si no se trata adecuadamente, desde el fracaso escolar hasta problemas sociales y de salud, como el abuso de sustancias. Además, la carga que representa para los sistemas de salud pública es notable, con un aumento considerable en el gasto médico y el uso de recursos en comparación con niños sin este trastorno (Witrick B. y cols. 2023).

En este contexto, la identificación de biomarcadores accesibles y económicos mediante OCT y OCTA se presenta como una opción prometedora. La OCT permite obtener imágenes detalladas de la retina, una ventana accesible al sistema nervioso central, mientras que la OCTA añade la capacidad de visualizar la microvasculatura retiniana sin la necesidad de contraste. Estas tecnologías ofrecen un enfoque no invasivo, rápido y económico, ideal para pacientes con TDAH que pueden tener dificultades para mantener la atención en estudios más complejos, como la resonancia magnética.

A pesar del creciente interés en el TDAH dentro de la investigación biomédica, los estudios que emplean OCT y OCTA en esta población son todavía limitados. Sin embargo, el potencial de estas herramientas para revelar diferencias estructurales y funcionales en la retina, que podrían correlacionarse con los síntomas del TDAH, es significativo. Esto podría no solo mejorar el diagnóstico temprano, sino también permitir un seguimiento más preciso de la progresión del trastorno y la respuesta al tratamiento, de manera no invasiva y accesible.

1. COMPARACIÓN CON LITERATURA EXISTENTE

1.1 ESTUDIO DE LA MÁCULA Y NERVIÓ ÓPTICO MEDIANTE OCT

Al comparar los hallazgos de la OCT macular con la literatura existente, en nuestro trabajo observamos un adelgazamiento generalizado en todos los sectores retinianos de los pacientes con TDAH en ambos ojos, alcanzando significación estadística en la mayoría de los casos en comparación con los controles. Este patrón de adelgazamiento uniforme en ambos ojos sugiere la presencia de alteraciones estructurales retinianas generalizadas asociadas al TDAH, lo que refuerza la hipótesis de una afectación bilateral y sistemática de la retina en estos pacientes.

Nuestros hallazgos coinciden en gran medida con los reportados por Sánchez I y colaboradores (2020), quienes también documentaron una disminución en el grosor macular central en pacientes con TDAH. Sin embargo, su estudio no mostró diferencias significativas en la capa de fibras nerviosas maculares (mRNFL) ni en la capa de células ganglionares (CCG), lo que sugiere que el adelgazamiento se concentra en las capas más externas de la retina, como también observamos en nuestro análisis. Este patrón podría indicar una afectación selectiva de las capas retinianas, aunque la literatura disponible aún no ofrece estudios que evalúen de manera integral las diferencias entre las capas internas y externas de la retina en este contexto.

En nuestro estudio al profundizar en el análisis de las capas externas de la retina, encontramos una reducción significativa de su grosor en todos los sectores de la mácula y en ambos ojos de los pacientes con TDAH. Este resultado refuerza la hipótesis de que el TDAH podría estar vinculado a cambios estructurales específicos en las capas más externas, lo que podría estar relacionado con alteraciones en la función de los fotorreceptores y la capa nuclear externa, potencialmente afectadas por disfunciones sinápticas y en el procesamiento visual.

En contraste, el análisis de las capas internas de la retina mostró una tendencia al adelgazamiento en los pacientes con TDAH, aunque sin alcanzar significación estadística en la mayoría de los sectores. No obstante, sí encontramos una reducción estadísticamente significativa en el sector inferior del ojo izquierdo, lo que sugiere que,

aunque las capas internas podrían no estar tan afectadas como las externas, existen indicios de alteración estructural.

Además, nuestro análisis de la combinación de capas internas (CCG y mRNFL) siguiendo el patrón macular elíptico, en lugar del esquema ETDRS tradicional, reveló una disminución del grosor macular en sujetos con TDAH, aunque esta no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, al combinar las capas internas con las externas para obtener el espesor macular total, la reducción alcanzó significación estadística. Esto sugiere que la principal contribución a esta disminución proviene de las capas externas de la retina.

Es posible que las alteraciones observadas en las capas externas estén relacionadas con la neurotransmisión dopaminérgica, conocida por su papel en el desarrollo visual y neurológico. La dopamina no solo está implicada en la regulación de las vías neuronales relacionadas con la atención y el comportamiento, sino también en la modulación de la función visual, lo que podría explicar la mayor vulnerabilidad de las capas retinianas externas en pacientes con TDAH.

Por otro lado, estudios como el de Sujin B y colaboradores (2019) sugieren una visión más compleja. En su investigación, observaron un aumento en el grosor macular en niños con TDAH, correlacionado positivamente con el grosor de varias regiones de la corteza frontal y parietal, medidas mediante resonancia magnética. La disparidad en los resultados respecto a nuestro estudio, podría deberse a diferencias en las metodologías, el tamaño muestral ($n=25$) o la población estudiada. Aun así, estos hallazgos plantean la posibilidad de una conexión entre el grosor macular y el desarrollo cortical en TDAH, sugiriendo que las alteraciones retinianas podrían estar relacionadas con cambios en el cerebro.

Además, en nuestro estudio al analizar la capa de fibras nerviosas maculares (mRNFL), que corresponde a los axones de las células ganglionares, observamos una disminución generalizada en todos los sectores de ambos ojos en los pacientes con TDAH en comparación con los sujetos control, siendo estadísticamente significativa en los ojos izquierdos. Este hallazgo refuerza la idea de que el TDAH podría estar relacionado con alteraciones estructurales a nivel retiniano.

También, otros estudios van en consonancia con nuestros hallazgos, como Hergüner y cols, (2018) que observaron una reducción en el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) en el cuadrante nasal de pacientes con TDAH en comparación con controles, sugiriendo un menor número de axones mielinizados y un posible reflejo de un desarrollo cortical incompleto.

En línea con esto, Tonkaz GY y colaboradores (2024) también observaron que la RNFL era más delgada en niños con TDAH que presentaban comorbilidades, como el trastorno específico del aprendizaje, en comparación con controles. Aunque la capa de células ganglionares (CCG) y el grosor macular también mostraron reducciones, estas no alcanzaron la significación estadística. Este estudio sugiere que la comorbilidad con otros trastornos puede exacerbar las alteraciones estructurales en la retina de los pacientes con TDAH.

Al analizar la capa de células ganglionares (CCG) y la capa plexiforme interna en pacientes con TDAH, observamos una tendencia al adelgazamiento en comparación con los controles normotípicos. Aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística, los hallazgos sugieren una posible afectación estructural en esta capa. Este dato resulta clínicamente relevante, ya que la CCG contiene las neuronas de proyección responsables de transmitir la información visual desde la retina hacia las vías visuales centrales, lo que podría implicar disfunciones en el procesamiento visual en pacientes con TDAH.

Este hallazgo es consistente con la literatura reciente. Erdogan y colaboradores (2021) reportaron un adelgazamiento significativo en la capa de células ganglionares y la capa plexiforme interna en pacientes con TDAH, asociándolo con una posible maduración cortical incompleta. La alteración en el desarrollo cortical podría reflejarse en el sistema visual, donde la retina, como extensión del sistema nervioso central, actúa como un marcador accesible para estudiar las posibles disfunciones neuronales subyacentes.

Por otra parte, Ulucan PB y colaboradores (2020) también observaron una reducción significativa en el grosor macular central y la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) en pacientes con TDAH, aunque no identificaron diferencias significativas en la GCL. Esto podría sugerir que las alteraciones retinianas en pacientes con TDAH podrían

manifestarse de manera heterogénea, dependiendo de factores como la duración del trastorno o la edad de los sujetos.

Es interesante destacar que Tünel y sus colaboradores (2021) hallaron una reducción en la CCG en un rango de edad amplio (18-64 años). Esto plantea la hipótesis de que los cambios retinianos podrían evolucionar con el tiempo, siendo más pronunciados en la edad adulta debido a la persistencia crónica de los síntomas del TDAH. Este estudio sugiere que la exposición prolongada a los déficits neuropsicológicos asociados con el TDAH podría acentuar las diferencias estructurales en la retina en comparación con las observadas en pacientes más jóvenes, lo que subraya la importancia de estudiar los cambios retinianos en diferentes etapas de la vida.

La presente investigación, al enfocarse en pacientes con TDAH jóvenes (<26 años), aporta datos valiosos que refuerzan la hipótesis de que el TDAH podría estar vinculado a una neuropatología detectable a nivel retiniano. Sin embargo, la falta de significación estadística en nuestros resultados resalta la necesidad de estudios con muestras más amplias y un seguimiento longitudinal que permita confirmar la relevancia clínica de estas observaciones.

Nuestro análisis del nervio óptico mediante OCT mostró una reducción significativa del grosor de la capa de fibras nerviosas en la mayoría de los sectores en pacientes con TDAH, con diferencias significativas en el sector inferior del ojo derecho y cerca de la significación en el ojo izquierdo. Además, observamos un adelgazamiento significativo en el sector correspondiente a las VII horas en ambos ojos. Este hallazgo es notable, ya que no hemos encontrado estudios específicos en la literatura sobre la capa de fibras nerviosas peripapilares en el TDAH. La disminución en el grosor de las fibras nerviosas en el sector VII podría reflejar un impacto en el neurodesarrollo que afecta específicamente esta región de la retina.

Además de los estudios individuales, dos recientes meta-análisis han abordado la relación entre las características retinianas y el TDAH, ofreciendo resultados mixtos y divergentes.

El primer meta-análisis, llevado a cabo por Sophia Ling y colaboradores (2021), revisó cuatro estudios centrados en el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) en niños con TDAH. Este análisis reveló un adelgazamiento global de la RNFL, lo que sugiere una posible afectación estructural en estos pacientes. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en los cuadrantes específicos de la RNFL ni en la capa de células ganglionares (CCG). Estos hallazgos indican que, aunque puede haber un patrón generalizado de adelgazamiento, este no se manifiesta uniformemente en todas las regiones retinianas, lo que complica la interpretación de su relevancia clínica.

Sin embargo, el segundo meta-análisis realizado por Bellato y colaboradores (2022) incluyeron un enfoque más amplio, revisando nueve estudios que evaluaron diversas características oculares en pacientes con TDAH, como el grosor macular central, la RNFL y la CCG. A diferencia de los resultados observados por Sophia Ling y su equipo, Bellato no encontró diferencias significativas en ninguno de estos parámetros al comparar a los pacientes con TDAH con los controles. Este contraste entre los dos meta-análisis resalta la heterogeneidad en los resultados de la investigación sobre la retina en el contexto del TDAH.

Esta disparidad en los resultados podría estar relacionada con varios factores, como la variabilidad en las metodologías empleadas, el rango etario de los pacientes, o la posible influencia de otros factores neurobiológicos o ambientales que no han sido controlados de manera uniforme en los estudios analizados. Mientras que algunos estudios sugieren la existencia de alteraciones retinianas en el TDAH, la evidencia aún no es concluyente, lo que subraya la necesidad de futuras investigaciones con muestras más grandes y controles estrictos de confusión para esclarecer las posibles asociaciones entre las características retinianas y el TDAH.

Es importante señalar que la relación entre el grosor retiniano y la severidad del TDAH aún no está clara. Por ejemplo, Kaymak D y colaboradores (2021) no encontraron una correlación significativa entre el grosor de la RNFL y la gravedad de los síntomas o el rendimiento en pruebas ejecutivas, lo que indica que el grosor retiniano podría no ser un marcador directo de la severidad clínica del TDAH.

En conjunto, estos hallazgos destacan la importancia de seguir investigando la relación entre las características retinianas y el TDAH, ya que podrían proporcionar una comprensión más profunda de la neuropatología subyacente en este trastorno.

A continuación, se presenta una tabla resumen (Tabla 39) que recopila todos los estudios publicados hasta la fecha sobre el análisis de la retina en pacientes con TDAH mediante OCT.

La tabla 39 incluye información sobre el grupo de investigación, año de publicación, tipo de estudio, tamaño de la muestra, número de pacientes con TDAH y controles, edad de la población estudiada, dispositivo OCT utilizado, capas retinianas analizadas, y los resultados significativos obtenidos.

Tabla 39 Publicaciones de estudios de espesores retinianos TDAH mediante OCT. SLD: trastorno específico del lenguaje; Tamaño muestral: n, No def: no definido; CMT: espesor macular central; RNFL: capa de fibras nerviosas maculares, CCG: capa de células ganglionares; IPL: capa plexiforme interna, MIRAVG y MORAVG: grosor promedio del anillo macular interno y externo respectivamente.

Grupo de investigación y años	Tipo de estudio	n (ojos)	TDAH /Control	Edad (años)	Protocolo	Capas retinianas analizadas	Resultados significativos
Tonkaz GY y cols. 2024	Caso-control	120 (240 ojos)	40/40/40 (SLD)	7-10	Optovue RTVue 100-2	CMT, RNFL, CCG	No diferencias
Bellato y cols. 2022	Metanálisis (n=9)	671 (1342 ojos)	337/334	No def	Heidelberg Spectralis Optovue RTVue 100-2 Cirrus HD-OCT (Zeiss)	CMT, RNFL, CCG,	No diferencias
Tünel M, y cols. 2021	Caso-control	52 (104 ojos)	26/26	18-64	Optovue RTVue 100-2 (ETDRS)	CMT, RNFL, CCG, MIRAVG, MORAVG	Disminución de RNFL en TDAH
Kaymak D. y cols. 2021	Caso-control	68 (136 ojos)	38/30	18-55	Heidelberg Spectralis	RNFL	Disminución de RNFL en TDAH
Erdogan E y cols. 2021	Caso-control	64 (128 ojos)	33/31	18-45	Cirrus HD-OCT (Zeiss, model 4000)	RNFL y CCGIPL	Disminución de CCGIPL total, inferior e inferonasal en TDAH
Sophia Ling L. y cols. 2021	Metanálisis (n=4)	314 (628 ojos)	164/150	No def	2 Heidelberg Spectralis, 1 Cirrus HD-OCT, 1 Optovue RTVue-100	RNFL y CCG	Disminución global de RNFL en TDAH
Ulucan PB y cols. 2020	Caso-control	68 (136 ojos)	37/31	6-16	The RS-3000 SD-OCT	CMT, RNFL, CCG	CMT y cuadrante nasal RNFL menor en TDAH
Sánchez I y cols. 2020	Caso-control	46 (92 ojos)	23/23	6-18	Cirrus HD-OCT (Zeiss, model 4000)	CMT, CCG, pRNFL	Disminución de CMT en TDAH
Isik Ü y cols. 2020	Caso-control	147 (294 ojos)	89/58	6-14	Cirrus HD-OCT (Zeiss, model 4000)	CMT RNFL, CCG	No diferencias
Sujin B y cols. 2019	Estudio piloto	25 (50 ojos)	12/13	8-12	Cirrus HD-OCT (Zeiss, model 4000)	CMT	No diferencias
Hergüner y cols. 2018	Caso-control	90 (180 ojos)	45/45	6-12	Heidelberg Spectralis	CMT, RNFL	Cuadrante nasal RNFL menor en TDAH

A continuación, se presenta una tabla comparativa de nuestro estudio sobre el análisis de las capas de la retina mediante OCT:

Tabla 40. Nuestro estudio donde presentamos la metodología y resultados del análisis de las capas de la retina mediante OCT.

Grupo de investigación	Tipo de estudio	n (ojos)	TDAH/Control	Edad (años)	Protocolo	Capas retinianas analizadas	Resultados significativos
Miquel y cols. 2024	Caso-control	200	50/50	10-26	Cirrus HD-OCT (Zeiss, model 5000)	CMT, capas internas, capas externas, CCG, mRNFL, CCG+ mRNFL, CCG+ mRNFL+ externas	Disminución en TDAH de: CMT, capas externas, ojos izquierdos de mRNFL y la combinación de capas: CCG+mRNFL+ Capas externas

1.2 ESTUDIO DE LA MÁCULA Y NERVIÓ ÓPTICO MEDIANTE OCTA

En primer lugar, el análisis inicial de la densidad de perfusión macular mostró una reducción en todos los sectores de la retina macular en los pacientes con TDAH, en comparación con los controles normotípicos. Aunque estas diferencias solo alcanzaron significación estadística en el sector inferointerno del ojo derecho, la tendencia a una disminución fue consistente en ambos ojos. Al evaluar la densidad vascular macular, se observó una reducción generalizada en todos los sectores, con diferencias estadísticamente significativas también en el ojo derecho, lo que sugiere un impacto más marcado en esta región.

La disminución tanto en la densidad de perfusión como en la densidad vascular en los pacientes con TDAH podría estar vinculada a alteraciones en la regulación del flujo sanguíneo o en los procesos de neurovascularización, posiblemente como resultado de las diferencias anatómicas y funcionales neurológicas asociadas con este trastorno. Es bien sabido que el TDAH afecta áreas del cerebro involucradas en el control de la

atención y la regulación sensorial, y estas áreas podrían influir en el tono vascular y en la microvasculatura retiniana, generando las diferencias observadas.

El hecho de que las diferencias sean más pronunciadas en el ojo derecho sugiere la posibilidad de una asimetría en la disfunción vascular. Esta asimetría podría estar reflejando diferencias en la conectividad cerebral o en la lateralización funcional del cerebro, dado que el TDAH se asocia con desequilibrios en el desarrollo de redes neuronales, particularmente en el hemisferio derecho, que podrían impactar de manera desigual en la microvascularización de la retina. Además, esta asimetría también podría estar relacionada con diferencias en la perfusión ocular y el control autonómico del sistema vascular que afectan más un lado del sistema visual que el otro.

Los estudios disponibles sobre angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA) en pacientes con TDAH son aún limitados. No hemos encontrado investigaciones que analicen específicamente el plexo vascular superficial en comparación con controles. Por lo tanto, no contamos con material para realizar una comparación directa.

Sin embargo, de manera interesante, se han encontrado estudios que exploran el grosor coroideo en pacientes con TDAH.

Akkaya S. y colaboradores (2021) observaron que el grosor coroideo es significativamente mayor en estos pacientes en comparación con los controles, lo que sugiere que las alteraciones en la microcirculación retiniana podrían estar vinculadas con la etiología del TDAH. Además, Tarakcioglu y colaboradores (2020) analizaron el efecto del tratamiento en niños con TDAH, encontrando una correlación positiva entre la duración del tratamiento y el grosor coroideo, un hallazgo respaldado por Kiziltoprak y colaboradores (2023). Estos estudios indican que el uso prolongado de metilfenidato puede estar asociado con cambios estructurales en la retina. Sería interesante ampliar en futuros estudios el efecto del tratamiento del TDAH en la retina para explorar más a fondo estos hallazgos.

Este último estudio (Kiziltoprak y cols., 2023) también analiza el Área Foveal Avascular (FAZ) sin encontrar diferencias significativas, lo cual coincide con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Además, se realizó un análisis de la vascularización macular considerando la zona central, los cuadrantes internos y externos según el esquema ETDRS, así como el área total. En todas las áreas analizadas, los pacientes con TDAH mostraron una disminución en la vascularización, siendo más pronunciados en los cuadrantes internos de ambos ojos. Esta reducción alcanzó significación estadística en el ojo derecho.

Una posible explicación para la disminución de la vascularización en los cuadrantes internos de la mácula en pacientes con TDAH podría estar relacionada con alteraciones en la regulación neurovascular, que podrían afectar de manera diferencial las áreas internas de la retina. Estas zonas están más implicadas en funciones de alta demanda visual, como la visión central y el procesamiento de detalles finos, lo que sugiere que el TDAH podría estar asociado con una reducción en la demanda metabólica o en la capacidad de perfusión en estas áreas clave.

En los resultados de este estudio, la reducción del espesor retiniano observado se debe principalmente al adelgazamiento de las capas externas de la retina. La evaluación de la microvascularización se centró exclusivamente en el plexo vascular superficial, que se limita a las capas más internas, como la capa de fibras nerviosas y la capa de células ganglionares. Esto sugiere que los cambios significativos podrían estar presentes en el plexo vascular profundo, responsable de la irrigación de las capas externas de la retina, lo que influiría en su grosor y funcionamiento y lo que explicaría la disminución significativa de estas capas profundas. Desafortunadamente la tecnología OCT Cirrus, empleada en esta tesis, no permite más que el análisis del plexo vascular superficial.

De manera similar, al analizar la densidad de perfusión del nervio óptico por sectores, se observó una disminución en la densidad de perfusión peripapilar en los pacientes con TDAH en comparación con los controles, con la excepción del sector superior en ambos ojos. Un análisis global de la densidad de perfusión del nervio óptico mostró una reducción generalizada en todos los parámetros globales en los pacientes con TDAH en comparación con los controles normotípicos, alcanzando significación estadística en los ojos derechos.

Del mismo modo, al examinar el índice de perfusión, se evidenció una reducción en todos los sectores en los pacientes con TDAH frente a los controles, logrando diferencias significativas en la mayoría de los sectores evaluados.

Esta disminución en la densidad de perfusión peripapilar observada en los pacientes con TDAH podría estar relacionada con un patrón de inflamación crónica de bajo grado, que a menudo se asocia con este trastorno. La inflamación sistémica crónica puede afectar la función endotelial, incrementando la permeabilidad vascular y alterando el tono de los vasos sanguíneos, lo que compromete la capacidad del sistema vascular para regular el flujo sanguíneo de manera óptima. En el caso del nervio óptico, estas alteraciones podrían traducirse en una disminución en la densidad de perfusión peripapilar.

No se encontraron estudios en la literatura que evalúen específicamente la perfusión del nervio óptico, por lo que sería necesario llevar a cabo más investigaciones que analicen este aspecto en profundidad.

En conclusión, La evidencia disponible sobre el uso de la OCTA en el estudio del TDAH es aún limitada, probablemente debido a la relativa novedad de esta técnica en el campo de la investigación. Nuestro estudio contribuye a esta línea de investigación, pero los resultados obtenidos requieren ser respaldados y validados por futuros estudios que incluyan mayores muestras y enfoques comparativos más amplios. Esto no solo permitiría confirmar o refinar nuestros hallazgos, sino que también ayudaría a establecer el papel de la OCTA como una herramienta clave en la detección de biomarcadores vasculares retinianos en TDAH.

La tabla 41 ofrece un resumen de los estudios publicados hasta la fecha sobre la microvascularización retiniana. Aunque ninguno de estos estudios analiza el plexo vascular superficial a nivel macular y del nervio óptico, como se ha hecho en este trabajo, proporcionan una visión general sobre la microvascularización de la retina en pacientes con TDAH en otros niveles retinianos.

Tabla 41. Publicaciones de estudios de espesores retinianos TDAH mediante OCTA. Medicados con metilfenidato (MPH); Tamaño muestral (n), Índice Vascular Coroideo (CVI).

Grupo de investigación	Tipo de estudio	n (ojos)	TDAH /Controles	Edad (años)	Protocolo	Vascularización	Resultados significativos
Kiziloprak H. y cols. 2023	Caso-control	167 (334 ojos)	46 TDAH medicados/ 52 no medicados/ 69 controles	7-13	Heidelberg Spectralis OCT	CVI Grosor coroideo	CVI menor TDAH en tratamiento y mayor grosor coroideo (correlación negativa con duración del tratamiento)
Akkaya S. y cols. 2021	Caso-control	138 (414 ojos)	78/60	6-12	Heidelberg Spectralis OCT and EDI program	Grosor coroideo	Grosor coroideo mayor en TDAH
Tarakcioglu HN. y cols. 2020	Caso-control	186 (186 ojos)	TDAH medicados/ TDAH no medicados (106/80)	6-17	OCT RT XR Avanti (Optivue Inc, Freemont, CA)	Área de flujo coriocapilar, grosor parafoveal	Área flujo coriocapilar, grosor parafoveal mayor en medicados

A continuación, se presenta una tabla comparativa de nuestro estudio sobre el análisis de la microvascularización de la retina mediante OCTA:

Tabla 42. Nuestro estudio donde presentamos la metodología y resultados del análisis de la vascularización de la retina mediante OCTA. Tamaño muestral (n), Densidad de Perfusión (DP), Densidad Vascular (DV), Densidad de Perfusión Peripapilar (pDP), Ojo Derecho (OD), Ojo Izquierdo (OI).

Grupo de investigación y año	Tipo de estudio	n (ojos)	TDAH /Control	Edad (años)	Protocolo	Vascularización	Resultados significativos
Miquel y cols. 2024	Caso-control	100 (200 ojos)	50/50	10-26	Cirrus HD-OCT (Zeiss, model 5000)	Plexo vascular superficial macular y del nervio óptico Área Foveal Avascular (FAZ)	Disminución de DP, DV y pPD.en OD y pIF en OI de TDAH.

2. IMPLICACION CLÍNICA

2.1 POTENCIAL DIAGNÓSTICO

Los hallazgos obtenidos mediante OCT y OCTA presentan un prometedor potencial como biomarcadores diagnósticos para el TDAH, especialmente ciertos parámetros de la OCT.

Para evaluar la capacidad diagnóstica de estos parámetros, utilizamos el análisis de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic). Esta metodología permite determinar la eficacia de un biomarcador para distinguir entre individuos con y sin una condición específica, en este caso, el TDAH.

El AUC (Área Bajo la Curva) es una medida clave en este análisis, que evalúa la precisión del biomarcador en la diferenciación entre sujetos con TDAH y controles sanos. Un valor de AUC cercano a 0,5 indica que el biomarcador tiene un rendimiento similar al azar, mientras que valores superiores sugieren una mayor capacidad discriminativa.

En nuestro análisis, el espesor total de la retina medido mediante OCT presentó un AUC que varía entre 0,6 y 0,7 en la mayoría de los sectores evaluados. Estos valores sugieren un poder discriminativo bajo-moderado del espesor retiniano para el diagnóstico del TDAH.

También, determinamos el valor de la curva ROC para las capas externas de la retina y la combinación de capas de células ganglionares, de fibras nerviosas maculares y las capas externas y en ambos casos el área bajo la curva (AUC) en la mayoría de los sectores se encontró por encima de 0,7.

Además, evaluamos el valor diagnóstico de la capa de fibras nerviosas peripapilares (RNFL), también medida mediante OCT. Las curvas ROC mostraron que el AUC para la RNFL en el sector horario de las VII en el ojo derecho es de 0,7, mientras que en el ojo izquierdo es de aproximadamente 0,64. Estos valores indican un poder discriminativo moderado de la RNFL para identificar a sujetos con TDAH en comparación con los controles sanos.

En resumen, aunque las capas externas de la retina, la combinación de capas (CCG+mRNFL+Capas externas en el patrón de elipse macular) y el sector horario VII de las fibras peripapilares muestran cierta capacidad moderada para diferenciar entre sujetos con TDAH y normotípicos, su utilidad como biomarcadores diagnósticos sigue siendo limitada.

En enfermedades raras o en contextos donde las pruebas alternativas son limitadas, una prueba con AUC de 0,7 puede ser valiosa, especialmente si permite la identificación de pacientes que requieren tratamiento o seguimiento adicional. Una prueba con AUC de 0,7 puede ser adecuada para cribado, es decir, para identificar pacientes que necesitan una evaluación más detallada. No siempre es necesario que una prueba de cribado tenga una AUC alta, siempre que ayude a identificar a los pacientes con mayor riesgo (Farcett T. y cols., 2006).

Por lo tanto, se recomienda integrar estos parámetros en una batería diagnóstica más amplia que combine otras pruebas clínicas y neuropsicológicas. Esta integración puede mejorar la precisión del diagnóstico al proporcionar una evaluación más completa del trastorno.

Actualmente, no existen estudios que evalúen la capacidad diagnóstica de las diferencias retinianas en pacientes con TDAH mediante OCT y OCTA. La identificación de biomarcadores adicionales y la validación de sus características diagnósticas podrían potenciar significativamente la utilidad clínica de estas técnicas en el contexto del TDAH.

Es crucial realizar más investigaciones que confirmen estos hallazgos preliminares y que exploren cómo los parámetros retinianos podrían complementar otras herramientas diagnósticas, contribuyendo a una evaluación más precisa y completa de este trastorno.

2.2 MONITORIZACIÓN Y TRATAMIENTO

El potencial de la OCT y OCTA también se extiende al seguimiento y tratamiento del TDAH. Los biomarcadores obtenidos a partir de estas tecnologías podrían ofrecer información sobre la progresión del trastorno y la respuesta a las intervenciones terapéuticas.

El seguimiento de los cambios en la vascularización retiniana y las estructuras retinianas a lo largo del tiempo puede proporcionar indicios sobre la evolución del TDAH en pacientes. Por ejemplo, las alteraciones en el grosor de la RNFL podrían reflejar cambios patológicos o funcionales en el cerebro, ofreciendo así una ventana única para evaluar la progresión del trastorno y adaptar las estrategias de manejo según sea necesario.

Además, los biomarcadores retinianos pueden ser útiles para evaluar la eficacia de los tratamientos del TDAH. Por ejemplo, el seguimiento de cambios en el grosor retiniano o en la microcirculación puede proporcionar información sobre cómo los tratamientos, como el metilfenidato, influyen en la retina y en la función neurovascular. Esto podría ayudar a ajustar los tratamientos para optimizar los resultados clínicos y minimizar los efectos secundarios.

En resumen, mientras que la OCT y OCTA presentan un potencial prometedor en el diagnóstico y manejo del TDAH, su implementación clínica efectiva requerirá una validación adicional y un enfoque integrado que considere tanto sus capacidades actuales como sus limitaciones. La integración de estos biomarcadores en la práctica clínica podría mejorar significativamente la precisión del diagnóstico y la eficacia del tratamiento para el TDAH.

3. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

3.1 ALTERACIONES EN LA MADURACIÓN NEURONAL Y CORTICAL

En los últimos años, se ha examinado el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) en trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia (Celik y cols. 2016), el trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar (Mehraban y cols. 2016), y sus resultados son congruentes con los nuestros, mostrando una reducción del grosor de RNFL. Estos estudios han señalado que esta disminución podría ser un indicador de degeneración neuronal progresiva (Sari y cols. 2015). También se ha investigado en trastornos del neurodesarrollo, como TEA. En un estudio realizado sobre el TEA (García-medina y cols. 2020) determinaron un aumento en los grosores de la RNFL en sujetos con TEA. Los

autores sugirieron que la reducción en el grosor de la RNFL podría ser un indicador de un desarrollo cerebral atípico.

Uno de los mecanismos propuestos para explicar la disminución de las distintas capas de la retina en pacientes con TDAH es la maduración cortical incompleta. El desarrollo retiniano y cortical está estrechamente interrelacionado, ya que ambos sistemas se desarrollan a partir de la misma línea germinal, el neuroectodermo, durante el desarrollo embrionario.

La disminución en el grosor de la GCL y la IPL en pacientes con TDAH, observada en nuestro estudio, sugiere una posible maduración neuronal incompleta. La GCL, que contiene los cuerpos de las células ganglionares cuyos axones forman el nervio óptico, y la IPL, que alberga las sinapsis entre células bipolares, amacrinas y ganglionares, son cruciales para la transmisión de señales visuales al cerebro. El adelgazamiento observado en estas capas sugiere que los pacientes con TDAH podrían experimentar alteraciones en la densidad y conectividad de las neuronas en estas áreas, lo que podría reflejar un menor desarrollo o una pérdida de sinapsis durante la infancia o adolescencia. Esto podría correlacionarse con los déficits en la atención y el control del comportamiento observados en el TDAH, sugiriendo que el trastorno podría estar asociado con una maduración neuronal incompleta o anómala tanto en la retina como en el cerebro (Erdogan y cols 2021).

La capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) está compuesta por axones no mielinizados, equivalentes a la materia gris cerebral. El adelgazamiento de esta capa en niños con TDAH podría estar relacionado con la degeneración axonal crónica o un desarrollo neuronal anormal, lo que indicaría un retraso en la maduración cortical. Nuestro hallazgo de adelgazamiento de la RNFL en niños con TDAH está en consonancia con estudios previos de neuroimagen que han demostrado una reducción de la materia gris cerebral en estos pacientes (Valera y cols, 2007). Una hipótesis sobre el TDAH sugiere que este trastorno implica un retraso en la maduración cerebral (Sripada y cols, 2014). Basándonos en nuestros hallazgos y en los resultados de estudios de neuroimagen, el adelgazamiento de la RNFL podría atribuirse a un proceso de neurodesarrollo que también afecta a las estructuras retinianas.

Estudios previos han demostrado que la prematuridad y el bajo peso al nacer estaban asociados con una RNFL más delgada (Åkerblom y cols, 2012) y se ha reportado una asociación entre bajo peso al nacer y TDAH (Pettersson y cols, 2015). Ninguno de los participantes en el estudio actual había nacido prematuramente o con bajo peso al nacer.

Además, estudios de imágenes han indicado asociaciones entre la severidad de los síntomas de TDAH y el grosor cortical. Ducharme y cols, (2012) mostraron que los síntomas más graves de inatención estaban asociados con un adelgazamiento del córtex prefrontal lateral derecho y medial izquierdo. Shaw y cols, (2011) informaron que los niños con mayores niveles de hiperactividad/impulsividad tenían una tasa más lenta de adelgazamiento cortical. Estos hallazgos refuerzan la idea de que el TDAH está relacionado con alteraciones en el desarrollo cortical, lo que podría explicar también el adelgazamiento observado en la RNFL.

Además, estudios anteriores (Inzelberg y cols. 2004) han demostrado una pérdida significativa del grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas (RNFL) en enfermedades relacionadas con la disfunción dopaminérgica, como Parkinson y el Síndrome de Piernas Inquietas, que comparten una patofisiología común con el TDAH. Esta similitud refuerza la idea de que las alteraciones en la RNFL observadas en el TDAH podrían estar relacionadas con mecanismos neurobiológicos similares a los encontrados en otros trastornos dopaminérgicos. Esta comparación podría ayudar a establecer paralelismos entre las disfunciones neurobiológicas y sus manifestaciones periféricas.

3.2 CAMBIOS NEUROVASCULARES

Otra hipótesis para explicar las alteraciones retinianas en TDAH involucra cambios neurovasculares. La retina, al igual que el cerebro, posee una rica red de vasos sanguíneos que están involucrados en el mantenimiento de la salud neuronal. En pacientes con TDAH, se han observado cambios en la microvasculatura retiniana, como variaciones en el flujo coroideo y en el grosor de la capa de vasos sanguíneos. Estos cambios podrían reflejar una disfunción en el sistema neurovascular que afecta tanto a la retina como al cerebro. La alteración en el flujo sanguíneo y en la estructura vascular

de la retina podría ser un marcador de desregulación neurovascular en el sistema nervioso central, sugiriendo una disfunción en el control de la vasculatura cerebral que podría estar relacionada con los síntomas del TDAH.

4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestra investigación presenta varias limitaciones que deben ser consideradas.

En primer lugar, la exploración oftalmológica en pacientes con TDAH fue más prolongada debido a las dificultades inherentes a la condición. Estos pacientes suelen tener problemas para permanecer inmóviles y colaborar, lo que dificultó la obtención de imágenes de calidad y obligó a repetir las pruebas en numerosas ocasiones, afectando la fiabilidad de los resultados. Además, la mayoría de los participantes eran menores de edad, lo que complicó la programación de las citas, ya que dependían de la disponibilidad de sus padres, quienes debían justificar la participación en el estudio dentro de sus compromisos laborales.

Asimismo, el estudio se centró exclusivamente en pacientes de etnia caucásica menores de 26 años lo que restringe la aplicabilidad de los hallazgos a otros grupos étnicos y de edad. Además, el diseño transversal basado en una única exploración impide evaluar la evolución de los cambios retinianos a lo largo del tiempo, por lo que un enfoque longitudinal sería más apropiado para futuras investigaciones.

En cuanto a las limitaciones técnicas, la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) puede generar artefactos debido al movimiento ocular y a las propiedades ópticas del ojo, lo que puede comprometer la precisión de las mediciones. Además, es posible que se produzcan errores en la segmentación automatizada del software, afectando la fiabilidad de algunos parámetros obtenidos. En el caso de la Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA), también pueden surgir artefactos de proyección, donde las sombras fluctuantes de los eritrocitos en los vasos superficiales generan señales adicionales en las redes vasculares profundas. Sin embargo, los algoritmos más recientes permiten corregir o eliminar gran parte de estos artefactos, mejorando la precisión de las imágenes y los análisis.

Otro inconveniente es que cada dispositivo utiliza distintos algoritmos de análisis y resoluciones, lo que dificulta la reproducibilidad de los resultados entre equipos.

Finalmente, la ausencia de un examinador independiente en la evaluación de las imágenes y la necesidad de realizar algunas mediciones manualmente podrían haber introducido sesgos en los resultados. Será necesario en el futuro contar con evaluadores independientes y estandarizar el proceso de medición para mejorar la objetividad de los análisis.

5. PERSPECTIVAS DE FUTURO

En el contexto de la investigación sobre los marcadores retinianos estructurales y vasculares en pacientes con TDAH sería interesante considerar la influencia de la medicación, particularmente el metilfenidato. Este fármaco, ampliamente utilizado para el tratamiento del TDAH, podría no solo tener un impacto en el comportamiento y la atención de los pacientes, sino que también puede ejercer efectos significativos a nivel estructural y vascular en la retina.

Un enfoque prospectivo en el seguimiento de estos pacientes a lo largo del tiempo sería de gran valor. Tal seguimiento podría permitir la evaluación continua de los cambios retinianos y vasculares en relación con la evolución clínica y el manejo terapéutico.

Además, el estudio de biomarcadores específicos en sangre o incluso en saliva, como las citoquinas inflamatorias, podrían enriquecer nuestra comprensión del TDAH y respaldar la hipótesis del estado proinflamatorio crónico en estos pacientes. La integración de estos datos facilitaría un enfoque más holístico en el diagnóstico y tratamiento.

La adopción de tecnologías emergentes, como la inteligencia artificial para el análisis de imágenes OCT y OCTA, podría facilitar la identificación de patrones que no son evidentes a simple vista. Estas metodologías podrían mejorar la precisión del diagnóstico y la monitorización de las condiciones retinianas asociadas al TDAH.

En resumen, el futuro de la investigación en el ámbito de los marcadores retinianos usando OCT y OCTA en pacientes con TDAH es prometedor y multifacético. La integración de los efectos de la medicación, el seguimiento prospectivo a largo plazo y

el uso de tecnologías avanzadas abre nuevas oportunidades para comprender mejor el TDAH.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Existe un adelgazamiento macular difuso, aparentemente a expensas sobre todo del adelgazamiento de la retina externa, en ambos ojos de sujetos con TDAH al compararlos con sujetos normotípicos.
2. En la mácula, la retina interna y la capa de células ganglionares junto con la capa plexiforme interna, presentan una tendencia a la disminución en sujetos con TDAH sin alcanzar la significación.
3. La capa de fibras nerviosas de la retina maculares y peripapilares presentan zonas de adelgazamiento en los sujetos con TDAH.
4. El plexo vascular superficial de la retina parece estar alterado en sujetos con TDAH, aunque de forma menos consistente al considerar los dos ojos, que los parámetros de grosor estructural anteriormente mencionados.
5. El grosor macular completo, el grosor de la retina externa y el grosor de las fibras nerviosas peripapilares en sectores concretos podrían ayudar a discriminar de forma objetiva a sujetos con TDAH de sujetos normotípicos.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

Adler. Desarrollo y estructura de la retina. Fisiología del ojo. 10ª edición. Madrid. Mosby. 2004

Adler R. The macula. En: Adler's Physiology of the Eye. 11th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2004:112-114.

Åkerblom H, Holmström G, Eriksson U, Larsson E. Retinal nerve fibre layer thickness in school-aged prematurely born children compared to children born at term. British J. of Ophthalmology, 2012; 96, 956-960.

Akkaya S, Ulusoy DM, Dogan H, Arslan ME. Assessment of the Effect of Attention Deficit Hyperactivity Disorder on Choroidal Thickness Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. Beyoglu Eye J, 2021 17; 6: 161-165.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 7th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2022.

Apple DJ. Anatomy and histopathology of the macular region. Int Ophthalmol Clin. 1981; 21: 1-9.

Apple DJ. Retinal ganglion cell layers: comparison to peripheral retina. Vision Res. 1981; 21: 1677-1680.

Armada-Maresca F. Localization and dimensions of the macula. Ann Ophthalmol. 2010; 42: 98-103

Armada Maresca F. Patología y cirugía de la mácula. Madrid. Sociedad Española de Oftalmología. 2010.

Arteni A-A, Fradot M, Galzerano D, Mendes-Pinto MM, Sahel J-A, Picaud S, y cols. Structure and Conformation of the Carotenoids in Human Retinal Macular Pigment. PLoS One. 2015; 10: 779.

Arteni AA.. Carotenoid pigment content in human retina. J Ophthalmol. 2015; 22:189-194.

Arzuaga E, Piloto I, Fumero FY, Domínguez M, Batista M. Tomografía de coherencia óptica macular en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma. *Rev. Cubana de Oftalmología*. 2021; 4: 1561-3070.

Austerman J. ADHD and behavioral disorders: Assessment, management and an update from DSM-5. *Cleve Clin J Med*. 2015; 82: 2-7.

Bellato A, Perna J, Ganapathy PS. Association between ADHD and vision problems: A systematic review and meta-analysis. *Mol. Psychiatry*. 2023; 28: 410–422.

Biederman J, Petty CR, Clarke A. Predictors of persistence in preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2011; 128: 2011-2099.

Boyd S. Degeneración macular relacionada a la Edad. Panamá. Jaypee-Highlights Medical Publishers. 2012.

Brian MB, Matthew MD, Valérie B, Karen F, Marie GH, Patrick JL, Lucia S, Stavropoula I, Cornelia MW, Shadi F. Management of Central Retinal Artery Occlusion. The American Association of Neurological Surgeons, 2021.

Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemanna P, Skatchkov SN, y cols. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res*. 2006; 25: 397–424.

Burgoyne CF, Morrison JC. The anatomy and pathophysiology of the optic nerve head in glaucoma. *J Glaucoma*. 2001; 10: 16-18.

Cardinali DP. Neurociencia aplicada. Buenos Aires, Argentina. Panamerina S.A. 2007.

Caye A, Swanson JM, Coghill D, Rohde LA. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optical treatment. *Mol Psychiatry*. 2019; 24: 390-408.

Chamorro E. Fundamentos ópticos de la tomografía de coherencia óptica (OCT). *Ver y Oír*. 2008; 25: 593-598.

Chauhan BC, Burgoyne CF. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156: 218-227.

Cunha LP, Almeida AL, Costa-Cunha LV, Costa CF, Monteiro ML. The role of optical coherence tomography in Alzheimer's disease. *Int J Retina Vitreous*. 2016; 17: 24.

Curcio CA, Johnson M, Huang JD, Rudolf M. Apolipoprotein B-containing lipoproteins in retinal aging and age-related macular degeneration. *J Lipid Res*. 2010; 51: 451-467.

Deeks JJ, Altman DG. Evaluating Diagnostic Tests. *BMU*. 2004; 328: 377-381.

Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current Concepts and treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics*. 2020; 51: 315-335.

Dubin MW. The Inner Plexiform Layer of the Vertebrate Retina: A Quantitative and Comparative Electron Microscopic Analysis. *J Comp Neur*. 1970; 140: 479-506.

Ducharme S, Hudziak JJ, Botteron KN, Albaugh MD, Nguyen TV, Karama S. Brain Development Cooperative Group. Decreased regional cortical thickness and thinning rate are associated with inattention symptoms in healthy children. *J. of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2012; 51: 18-27.

Erdogan E, Delibas DH, Karti. *Psychiatry Clin Psychopharmacol*. Assessment of Optical Coherence Tomography Findings in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Case-Control Study. 2021; 31: 370-378.

Escalada F, Fonollosa A, García-Arumí J. *Patología macular. Diagnóstico y tratamiento*. Barcelona. Euromedice. Ediciones médicas S.L. 2008.

Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1: 20-22.

Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*. 2006; 27: 861-874.

Fercher AF, Hirtzenberger CK, Drexler W, Kamp G, Sattmann H. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1993; 116: 113-114.

Franke B, Michelini G, Asherson P. Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018; 28: 1059-1088.

Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio LS, Schuman JS. Optical Coherence Tomography: History, Current Status, and Laboratory Work. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 2425–2436. Geneser F. *Histología sobre bases biomoleculares.* Madrid. Panamericana. 2000.

Garcia-Medina JJ, Rubio-Velazquez E, Lopez-Bernal MD, Parraga-Muñoz D, Perez-Martinez A, Pinazo-Duran MD, Del-Rio-Vellosillo M. Optical Coherence Tomography Angiography of Macula and Optic Nerve in Autism Spectrum Disorder: A Pilot Study. *J Clin Med.* 2020; 9: 3123.

Garcia-Medina JJ, Bascuñana-Mas N, Sobrado P, Gomez C, De Paco M, Zanon V, Pinazo MD, Del Rio Vellosillo M. Macular Anatomy Differs in Dyslexic Subjects. *J Clin Med.* 2023; 12: 2356.

Hatice T, Semra Y, Tayfun K, Aysegul Y, Ulviye Y, Abdullah O. Foveal avascular zone and vessel density in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Int Ophthalmol.* 2020; 40: 1155-1162.

Hayreh SS. The optic disc: structure, function, and clinical significance. *Br J Ophthalmol.* 2006;90: 1182-1194.

Hanley JA, McNeil BJ. The use of ROC curves in clinical practice. *Radiology.* 1982; 143 (1): 29-36.

Hergüner A, Alpfidan İ, Yar A, Erdoğan E, Metin Ö, Sakarya Y, Hergüner S. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Children With ADHD. *J Atten Disord.* 2018; 22: 619-626.

Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, y cols. Optical Coherence Tomography. *Science.* 1991; 254 (5035): 1178-1181.

Ingster-Moati I, Rigaudière F. Anatomy, physiology, and functional exploration of the optic nerve. *Rev Prat.* 2001; 15: 2185-2192.

Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res.* 2004; 44:2793-2797.

Isik Ü, Kaygisiz M. Assessment of intraocular pressure, macular thickness, retinal nerve fiber layer, and ganglion cell layer thicknesses: ocular parameters and optical coherence tomography findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Braz J Psychiatry.* 2020; 42: 309-313.

Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, y cols. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 1994;112: 1584–1589.

Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988; 29: 1151-1158.

Jia, Y. et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express.* 2020; 4: 4725.

Jindra LF, Kuběna T, Gaudino RN. Analytic methods in assessment of optic nerve cupping.. *Cesk Slov Oftalmol.* 2014; 70: 79-88.

Justice J, Lehmann RP. Cilioretinal arteries: A study based on review of stereo fundus photographs and fluorescein angiographic findings, *Arch Ophthalmol.* 1976; 94: 1355-1358.

Kaymak D, Gündoğmuş İ, Dalkıran M, Küçükevcilioğlu M, Uzun Ö. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Its Relationship With Executive Functions in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder Patients. *Psychiatry Investig.* 2021; 18: 1171-1179.

Kiziltoprak H, Kocabas DO, Aydemir GA, Kalınlı EM, Aydemir E, Oren B. Choroidal Vascular Index in Patients With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Methylphenidate. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2023; 60: 411-416.

Kolb H, Nelson R, Fernández E, Jones B editors. *Webvision: The organization of the retina and visual system.* Utah, USA. University of Utah. 2011.

Kolb H. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. Salt Lake City (UT). University of Utah Health Sciences Center. 1995

Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry*. 2019; 56:14-34.

La Morgia C, Adams JL. The search for Parkinson disease biomarkers: Retinal thinning as a correlate of dopamine loss. *Neurology*. 2018; 91: 493-494.

Marshak DW. Retinal Ganglion Cells: Anatomy. In: *New Encyclopedia of Neuroscience*. Squire LR. Houston, USA. Elsevier. 2009; 1: 241-248.

Miller NR, Newman NJ, Biousse V, Kerrison JB. Walsh & Hoyt's *Clinical Neuro-Ophthalmology: The Essentials*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008; 1: 53-55.

Mohammadzadeh V, Fatehi N, Yarmohammadi A, Lee JW, Sharifipour F, Daneshvar R, y cols. Macular Imaging with Optical Coherence Tomography in Glaucoma. *Survey of Ophthalmology*. 2020.

Muñoz-Negrete FJ, Ruiz D, Rebolleda G, Losada D. Artefactos de la OCT en el estudio de la retina. En: Muñoz-Negrete FJ, Rebolleda G and Díaz-Llopis M. *Tomografía de Coherencia Óptica*. Madrid. Sociedad Española de Oftalmología. 2011; 1: 47-54.

Mustafi D, Engel AH, Palczewski K. Structure of cone photoreceptors. *Prog Retinal Eye Res*. 2009; 28 (4): 289–302
Ramón y Cajal S. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertèbres*. Norbert Maloine, Paris. 1909-1911

Omri S, Omri B, Savollevi M, Jonet L, Thillaye-Goldenberg B, Thuret G, y cols. The outer limiting membrane (OLM) revisited: clinical implications. *Clin Ophthalmol*. 2010; 4: 183-195.

Ogden TE. Nerve fiber layer astrocytes of the primate retina: morphology, distribution, and density. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1976; 17: 499-510.

Pettersson E, Sjölander A, Almqvist C, Anckarsäter H, D'Onofrio BM, Lichtenstein P, Larsson, H. Birth weight as an independent predictor of ADHD symptoms: A within-twin pair analysis. *J. of Child Psychology and Psychiatry*. 2015; 56, 453-459.

Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, Martinez-Lapiscina EH, Green AJ, Kardon R, Outteryck O, Paul F, Schippling S, Vermersch P, Villoslada P, Balk LJ. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 797-812.

Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. 2014; 43: 434-442.

Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, y cols. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1995; 102: 217–229.

Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers. *Ophthalmol*. 1988; 95: 357-363.

Radius RL and De Bruin J. Anatomy of the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981; 21: 745-749

Reis AS, Sharpe GP, Yang H, Nicoleta MT, Burgoyne CF, Chauhan BC. Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmol*. 2012; 119: 738-747.

Regillo C, Holekamp N, Johnson MW, Kaiser PK, Schubert HD, Spaide R, y cols. Retina and vitreous. Basic and clinical science course. San Francisco. Elsevier. 2011-2012.

Rocholz R, Corvi F, Weichsel J, Schmidt S, Staurengi G. OCT Angiography (OCTA) in Retinal Diagnostics. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology*. 2019; 14: 6.

Rocholz R, Teussink M, Dolz R, Holzhey C, Dechent J, Tafreshi A, schulz s. Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA): Principles and Clinical Applications. Heidelberg Engineering. 2018.

Sachdeva MM. The role of the macula in vision. *Indian J Ophthalmol.* 1983; 31: 748-751.

Sachdeva R. Functional anatomy of macula and diagnostic procedures for macular function in clear media. *Indian J Ophthalmol.* 1983; 31: 105-108.

Sánchez I, Almorín I, Fernández JI, De Pablo L, Kudsieh B, Fernández JA. Assessment of changes in the macula and optic nerve head using optical coherence tomography in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* 2020; 95: 271-278

Sandstrom A, Perroud N, Alda M, Uher R, Pavlova B. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in people with mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2021; 143: 380-391

Saroux A, Tran TH, Philippe J, et al. Thickness of the retinal nerve fiber layer in healthy subjects with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2010; 117: 1574-1581.

Saroux H, Lemasson C, Offret H, Renard G. La retina. En: *H. Anatomía e histología del ojo.* Masson. Barcelona. 1985; 1: 175-202.

Sarna T. Properties and functions of the ocular melanin: a photobiophysical review. *J Photochem Photobiol B.* 1992; 12: 215-258.

Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, y cols. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113: 586–596

Selhorst JB, Chen Y. The Optic Nerve. *Semin Neurol.* 2009; 29: 29-35

Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, Rapoport JL. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2007; 104, 19649-19654.

Silverman SM, Wong WT. Microglia in the Retina: Roles in Development, Maturity and disease. *Annu Rev Vis Sci.* 2018; 15: 45-77.

Sophia Ling L, Ka Wai K, Arnold C, Xiu Z, Li C, Wilson Y, Clement T, Alvin Y, Ian W, Patrick I, Jason Y. The association between attention-deficit/hyperactivity disorder and retinal nerve fiber/ganglion cell layer thickness measured by optical coherence tomography: a systematic review and meta-analysis. *Int Ophthalmol*. 2021; 41: 3211-3221.

Spaide, R. F., Fujimoto, J. G. & Waheed, N. K. Image Artifacts in Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina* 35. 2020; 35: 2163-2180

Sripada CS, Kessler D, Angstadt M. Lag in maturation of brain's intrinsic functional architecture in attention deficit/hyperactivity disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014; 111, 14259-14264.

Stuck MW, Conley SM, Naash MI. Defects in the Outer Limiting Membrane Are Associated with Rosette Development in the Retina. *PLoS ONE*. 2012; 7: 32484.

Sujin B, Jee K, Jung H, Doug H. Pilot Study: An ocular biomarker for diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder). *Psychiatry Investig*. 2019; 16: 370-378.

Tarakcioglu HN, Yilmaz S, Kara T, Mavi Yildiz A, Yigit U, Ozkaya A. Foveal avascular zone and vessel density in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Int Ophthalmol*. 2020 May; 40:1155-1162.

Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2016; 387: 1240-1250.

Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2015; 135: 2014-3482.

Thorpe SA, Glickstein M, translators. *The structure of the retina*. Springfield. IL: Thomas. 1892.

Tonkaz GY, Gonca Ö, Ali C, Bahadir T, Bahadir U, Ahmet Ö. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer, Ganglion Cell Thickness, and Macular Thickness in Children With Comorbid Specific Learning Disorder and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2024; 61: 128-136.

Tunc E, Erdogan D, Gozil R, Bahcelioglu M. Dose-dependent immunohistochemical changes in rat cornea and retina after oral methylphenidate administration. *Anat Histol Embryol.* 2009; 38: 128–132.

Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology.* 2009; 57: 579-89.

Tso MOM, Friedman E. The retinal pigment epithelium I. Comparative histology. *Arch Ophthalmol.* 1967; 78: 641-649.

Tünel M, Nedime K. Retinal scan with optical coherence tomography in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Türk Psikiyatri Derg.* 2021; 32: 176-182.

Ulucan PB, Ceylan OM, Donmez YE, Ozel O. Ocular findings in patients with attention deficit and hyperactivity. *Int Ophthalmol.* 2020; 40: 3105-3113.

Valencia, E., Millán, M. S., Kotynski, R. Cup to disc ratio of the optic disc by image analysis to assist diagnosis of glaucoma risk and evolution. 5th. International Workshop on Information Optics. 2006; 1: 290-299.

Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry.* 2007; 61, 1361-1369.

Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 2014; 311: 1901-1911.

Witrick B, Zhang D, Su D, Li Y, McCall WV, Hendricks B, Shi L. Medical Expenditures Associated with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among Adults in the United States by Age, 2015-2019. *J Gen Intern Med.* 2023; 38: 2082-2090.

Wylegala A. Principles of OCTA and Applications in Clinical Neurology. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18: 96.

Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2002; 7: 457-463.

Zhang, A., Zhang, Q., Chen, C. L. & Wang, R. K. Methods and algorithms for optical coherence tomography-based angiography: a review and comparison. *J Biomed Opt.* 2020; 10: 901.

ANEXOS

ANEXO I

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

Marcadores de imagen retinianos estructurales y vasculares en el Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dr José Javier García Medina, Carmen Miquel López, Antonio Eusebio López Hernández y Diego García Ayuso.

Servicio de Oftalmología, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia,

Tel: 968360900

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle acerca de un estudio sobre marcadores retinianos y salivares en el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) que estamos realizando, en el que se le invita a participar. El estudio ha sido valorado positivamente por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Morales Meseguer.

Pretendemos que usted reciba la suficiente información para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se realizará un estudio clínico en sujetos con TDAH y controles normotípicos para evaluar diferentes marcadores de imagen (obtenidos por OCT y angio-OCT), datos refractivos, así como parámetros oftalmológicos (agudeza visual y biomicroscopía del segmento anterior).

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Pensamos que este estudio abrirá nuevos campos en la expectativa de los sujetos TDAH. Esperamos que el conocimiento de los mecanismos intrínsecos del TDAH nos permita abordar nuevos estudios y posibilitar nuevos tratamientos que puedan mejorar la calidad de vida de los sujetos con TDAH.

Las determinaciones mediante OCT y angio-OCT no suponen riesgo pues se trata de un procedimiento no invasivo similar a realizar una fotografía sin flash de la retina.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio, tanto clínicos como bioquímicos, estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio,

pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

En Murcia, de de 202

Nombre, firma y DNI (del participante o del representante legal).

ANEXO II

CONSENTIMIENTO DEL PARTICIPANTE

Marcadores de imagen retinianos estructurales y vasculares en el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

Yo, _____ DNI/Pasaporte

Dirección

Teléfono

He leído la hoja informativa que me ha sido entregada. He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio. He recibido respuestas satisfactorias. He recibido suficiente información en relación con el estudio.

He hablado con el Dr./Investigador:

Entiendo que mi participación es voluntaria y que puedo abandonar el estudio:

-Cuando lo desee.

-Sin que tenga que dar explicaciones.

-Sin que ello afecte a mis cuidados médicos.

Entiendo que estos datos no podrán ser cedidos sin mi consentimiento expreso y no lo otorgo en este acto. Considero que he comprendido suficientemente el alcance de mi participación en este estudio, que no me reporta perjuicio personal alguno y, sin embargo, puede contribuir al avance científico con importantes beneficios para la salud de los ciudadanos.

Por todo ello, declaro que he recibido toda la información relevante y manifiesto mi conformidad PARA PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO.

En Murcia, a _____ de _____ de 202

Firmado: _____

(participante o representante legal, en tal caso indicar nombre completo y DNI).

Firmado: _____

(investigador)

