



UNIVERSITAT POLITÈCNICA
DE CATALUNYA
BARCELONATECH

Programa de Doctorado en Ingeniería Óptica

Estudio de la función visual en pacientes afectados de NF1 con y sin glioma de la vía óptica

Tesis doctoral realizada por:

Carlos Fresno Cañada

Dirigida por:

Dr. Joan Gispets Parcerisas

Dr. Joan Prat Bartomeu

Tesis presentada para obtener el título de Doctor por la Universitat Politècnica de Catalunya

Departamento de Óptica y Optometría

Terrassa, Octubre 2024

Resumen

Las neurofibromatosis (NF) son un grupo de tres trastornos relacionados, pero genéticamente diferentes, del sistema nervioso que causan que tumores crezcan alrededor de nervios. Los tumores comienzan en las células que componen la vaina de mielina, una fina membrana que envuelve y protege las fibras nerviosas, y a menudo se propagan a las áreas adyacentes. El tipo de tumor que se desarrolla depende de su ubicación en el cuerpo y del tipo de células implicadas. Los tumores más comunes son los neurofibromas, que se desarrollan en el tejido que circunda los nervios periféricos. La mayoría de los tumores no son malignos, aunque en ocasiones se vuelven cancerosos con el tiempo.

Aún no se sabe completamente porqué estos tumores se producen, pero parece estar principalmente relacionado con las mutaciones en los genes que juegan papeles clave en la supresión del crecimiento tumoral en el sistema nervioso. Estas mutaciones hacen que los genes, identificados como *NF1* y *NF2*, dejen de producir proteínas específicas que controlan la producción celular. Sin estas proteínas, las células se multiplican fuera de control y forman tumores.

Existen tres tipos de neurofibromatosis: NF1, NF2 y Schwannomatosis. En concreto la NF1 es una enfermedad rara con una incidencia de 2500-3000 recién nacidos vivos. Este tipo de enfermedad produce alteraciones en todo el cuerpo, siendo a nivel oftalmológico, los nódulos de Lisch, glioma de vía óptica, neurofibroma orbitario y alteraciones en la coroides como los más frecuentes. El glioma de vía óptica puede producir una disminución de agudeza visual y/o de campo visual, por lo que es importante la detección temprana para aplicar el tratamiento recomendado y así evitar la pérdida de visión.

En este trabajo hemos estudiado la función visual en pacientes pediátricos con NF1 de 0 a 18 años. Para ello hemos incluido pacientes que se han visitado en el servicio de oftalmología del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

Para conocer la calidad de vida de estos pacientes se han utilizado dos cuestionarios de vida diferentes en función de la edad. Para pacientes de 6 meses a 7 años hemos utilizado el test CVFQ, con una versión específica para pacientes de 6 meses a 3 años, y otra versión para los de 4 a 7 años. Para el grupo de edad de pacientes de 8 a 18 años se ha usado el test IVI-C. Para poderlo usar en nuestra muestra, hemos realizado primero una validación y adaptación cultural del test.

Además de conocer la calidad de vida de los pacientes afectados de NF1, se ha estudiado la viabilidad de incluir la detección de nódulos coroideos mediante el instrumento Triton OCT DRI SS-OCT (Topcon Corporation, Tokio, Japón) como criterio clínico para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Se ha concluido que este equipo no tiene suficiente sensibilidad para detectar estos nódulos. Si se

quisiera incluir la presencia de nódulos coroideos en los criterios clínicos diagnósticos de la condición, se debería disponer de un equipo con tecnología infrarroja para poder detectarlos con precisión.

En esta muestra se ha estudiado la función de la vía visual mediante la medida de agudeza visual con los test recomendados según la edad y el estudio de las capas de la retina mediante la tomografía de coherencia óptica Triton OCT DRI SS-OCT. Se ha procesado mediante machine learning los datos y así poder predecir la posibilidad de sufrir una pérdida visual irreversible. Se han identificado los puntos de corte necesarios para que en la práctica clínica se pueda sospechar de un empeoramiento visual. Se ha concluido que la capa más sensible es la capa de células ganglionares, pudiendo ser examinada tanto en la zona macular como en la zona de nervio óptico.

Estos datos proporcionan un cambio en la monitorización terapéutica de estos pacientes. Actualmente, se someten a tratamiento una vez se diagnostica un empeoramiento visual mediante: la agudeza visual, campo visual o aparición/crecimiento de tumor de la vía óptica, mediante resonancia magnética. A través de este estudio se puede sugerir tratar a los pacientes cuando se encuentren en la zona de sospecha de empeoramiento visual mediante la tomografía de coherencia óptica, antes de que se produzca la disminución de agudeza visual, mejorando, en consecuencia, el pronóstico.

Palabras clave: neurofibromatosis tipo 1, edad pediátrica, agudeza visual, calidad de vida, nódulos de coroides, tomografía de coherencia óptica, IVI-C, CVFQ.

Resum

Les neurofibromatosi (NF) són un grup de tres trastorns relacionats, però genèticament diferents, del sistema nerviós que causen que tumors creixin al voltant de nervis. Els tumors comencen a les cèl·lules que formen la vaina de mielina, una fina membrana que envolta i protegeix les fibres nervioses, i sovint es propaguen a les àrees adjacents. El tipus de tumor que es desenvolupa depèn de la seva ubicació al cos i del tipus de cèl·lules implicades. Els tumors més comuns són els neurofibromes, que es desenvolupen en el teixit que envolta els nervis perifèrics. La majoria dels tumors no són malignes, tot i que en ocasions es tornen cancerosos amb el temps.

Encara no se sap completament per què es produeixen aquests tumors, però sembla estar principalment relacionat amb les mutacions en els gens que juguen papers clau en la supressió del creixement tumoral al sistema nerviós. Aquestes mutacions fan que els gens, identificats com NF1 i NF2, deixin de produir proteïnes específiques que controlen la producció cel·lular. Sense aquestes proteïnes, les cèl·lules es multipliquen sense control i formen tumors.

Hi ha tres tipus de neurofibromatosi: NF1, NF2 i Schwannomatosis. En concret la NF1 és una malaltia rara amb una incidència de 2500-3000 nounats vius. Aquest tipus de malaltia produeix alteracions en tot el cos, sent a nivell oftalmològic, els nòduls de Lisch, glioma de via òptica, neurofibroma orbitari i alteracions en la coroides com els més freqüents. El glioma de via òptica pot produir una disminució d'agudesesa visual i/o de camp visual, per la qual cosa és important la detecció primerenca per aplicar el tractament recomanat i així evitar la pèrdua de visió.

En aquest treball hem estudiat concretament la via visual en pacients pediàtrics amb NF1 de 0 a 18 anys. Per això hem inclòs pacients que s'han visitat al servei d'oftalmologia de l'Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

Per conèixer la qualitat de vida d'aquests pacients, hem utilitzat dos qüestionaris de vida diferents segons l'edat. Per als pacients de 6 mesos a 7 anys, hem utilitzat el test CVFQ, amb una versió específica per als pacients de 6 mesos a 3 anys i una altra versió per als de 4 a 7 anys. Per al grup d'edat de pacients de 8 a 18 anys, hem utilitzat el test IVI-C. Per poder-lo utilitzar a la nostra mostra, hem realitzat primer una validació i adaptació cultural del test.

A més de conèixer la qualitat de vida dels pacients afectats de NF1, s'ha estudiat la viabilitat d'incloure la detecció de nòduls coroidals mitjançant l'instrument Triton OCT DRI SS-OCT (Topcon Corporation, Tòquio, Japó) com a criteri clínic per al diagnòstic i seguiment de la malaltia. S'ha conclòs que aquest equip no té prou sensibilitat per detectar aquests nòduls. Si es volgués incloure la presència de nòduls coroides en els criteris clínics diagnòstics de la condició, caldria disposar d'un equip amb tecnologia infraroja per poder-los detectar amb precisió.

En aquesta mostra s'ha estudiat la funció de la via visual mitjançant la mesura de l'agudesa visual amb els tests recomanats segons l'edat i l'estudi de les capes de la retina mitjançant la tomografia de coherència òptica Triton OCT DRI SS-OCT. S'han processat les dades mitjançant aprenentatge automàtic per predir la possibilitat de patir una pèrdua visual irreversible. S'han identificat els punts de tall necessaris perquè en la pràctica clínica es pugui sospitar d'un empitjorament visual. S'ha conclòs que la capa més sensible és la capa de cèl·lules ganglionars, que pot ser examinada tant a la zona macular com a la zona del nervi òptic.

Aquestes dades proporcionen un canvi en la monitorització terapèutica d'aquests pacients. Actualment, es sotmeten a tractament un cop es diagnostica un empitjorament visual mitjançant l'agudesa visual, el camp visual o l'aparició/creixement de tumors de la via òptica mitjançant la ressonància magnètica. A través d'aquest estudi, es pot suggerir tractar els pacients quan es trobin en la zona de sospita d'empitjorament visual mitjançant la tomografia de coherència òptica, abans que es produeixi la disminució de l'agudesa visual, millorant, en conseqüència, el pronòstic.

Paraules clau: neurofibromatosi tipus 1, edat pediàtrica, agudesa visual, qualitat de vida, nòduls de coroides, tomografia de coherència òptica, IVI-C, CVFQ.

Summary

Neurofibromatoses (NF) are a group of three related but genetically distinct disorders of the nervous system that cause tumors to grow around nerves. The tumors originate in the cells that make up the myelin sheath, a thin membrane that surrounds and protects nerve fibers, and often spread to adjacent areas. The type of tumor that develops depends on its location in the body and the type of cells involved. The most common tumors are neurofibromas, which develop in the tissue surrounding peripheral nerves. Most tumors are non-cancerous, although they can occasionally become cancerous over time.

The exact cause of these tumors is not fully understood, but it appears to be primarily related to mutations in genes that play key roles in suppressing tumor growth in the nervous system. These mutations lead to the NF1 and NF2 genes no longer producing specific proteins that control cell production. Without these proteins, cells multiply uncontrollably and form tumors.

There are three types of neurofibromatosis: NF1, NF2, and Schwannomatosis. NF1 is a rare disease with an incidence of 2500-3000 live newborns. This type of disease produces alterations in the whole body, being at ophthalmologic level, Lisch nodules, optic pathway glioma, orbital neurofibroma and alterations in the choroid as the most frequent. Optic pathway glioma can produce a decrease in visual acuity and/or visual field, so early detection is important to apply the recommended treatment and thus avoid vision loss.

In this study, we specifically investigated the visual pathway in pediatric patients with NF1 aged 0 to 18 years. We included patients who were seen at the ophthalmology department of the Hospital Sant Joan de Déu in Barcelona.

To assess the quality of life of these patients, we used two different life questionnaires based on age. For patients aged 6 months to 7 years, we used the CVFQ test, with a specific version for patients aged 6 months to 3 years and another version for those aged 4 to 7 years. For the age group of patients aged 8 to 18 years, we used the IVI-C test. Before using it in our sample, we first conducted validation and cultural adaptation of the test.

In addition to assessing the quality of life in patients with NF1, the feasibility of including choroidal nodule detection using the Triton OCT DRI SS-OCT instrument (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) as a clinical criterion for diagnosis and disease monitoring has been studied. It has been concluded that this equipment lacks sufficient sensitivity to detect these nodules. If choroidal nodules were to be included in the clinical diagnostic criteria for the condition, an infrared technology-equipped device would be needed for precise detection.

In this sample, the visual pathway function has been studied by measuring visual acuity using age-recommended tests and examining retinal layers through Triton OCT DRI SS-OCT optical coherence

tomography. The data have been processed using machine learning to predict the possibility of irreversible visual loss. Necessary cutoff points have been identified to raise suspicion of visual deterioration in clinical practice. The most sensitive layer has been found to be the ganglion cell layer, which can be examined both in the macular region and the optic nerve zone.

These findings impact the therapeutic monitoring of these patients. Currently, treatment is initiated once visual deterioration is diagnosed based on visual acuity, visual field, or the appearance/growth of optic pathway tumors using magnetic resonance imaging. This study suggests considering treatment when patients are in the suspected visual deterioration zone based on OCT findings, before actual visual acuity decline occurs, thus improving prognosis.

Keywords: neurofibromatosis type 1, pediatric age, visual acuity, quality of life, choroidal nodules, optical coherence tomography, IVI-C, CVFQ.

Prólogo

Este estudio surge de sentir la preocupación/desesperación de algunas familias de pacientes con NF1. Al Hospital Sant Joan de Déu cada semana acudían pacientes afectados de dicha patología desde diversos lugares de España, remitidos desde sus centros de salud, los cuales no sabían cómo acabar de monitorizarlos.

En vista a esta situación que se repetía semana tras semana, el jefe de servicio de oftalmología del hospital me propone poder estudiar más a fondo estos pacientes, lo que acaba resultando en una tesis doctoral.

La finalidad es poder conocer la calidad de vida de estos pacientes desde el punto de vista general, y, específicamente, la repercusión que tiene la pérdida visual en estos casos. Para ello se traducirá y se adaptará un test en inglés al español.

También valoraremos la capacidad del OCT Triton de Topcon para detectar unas lesiones nuevas que aparecen en la coroides, llamadas nódulos coroideos.

Por último y más importante, el objetivo principal era estudiar la vía visual a través de la OCT y poder determinar algún valor predictivo que nos pudiera informar que en algún momento ese paciente podría perder visión. Este punto es importante de cara al tratamiento, ya que según el comité de expertos, el tratamiento se aplica cuando se objetiva mediante el examen visual, una pérdida visual, en la mayoría de casos irreversible. Con estos valores predictivos conseguiríamos cambiar el manejo terapéutico de estos pacientes, aplicando el tratamiento ideal para cada uno ellos, antes de que se produzca la pérdida visual.

De esta manera podríamos mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Agradecimientos

A la persona más importante de mi vida, Ana Llorca Cardeñosa, con todas las letras, por ser mi mujer y la madre de nuestros dos hijos, Pol y Ona. Cuando empecé este largo viaje éramos dos, y ahora, 7 años después somos 4. Gracias.

A Pol, por ser un torbellino y hacerme olvidar del cansancio por estar trabajando hasta altas horas de la madrugada. Gracias.

Ona, por tus sonrisas diarias en cuanto me miras, por tus muecas detrás de la silla del ordenador mientras trabajo y por hacer de un rato aburrido, un momento especial. Gracias

Gracias a mi otra persona favorita que sin ella mi vida tampoco tendría sentido, mi hermana, Nazaret. Siempre dispuesta, atenta, protectora, vigilante y un sinfín de adjetivos. Gracias!

A mi padre, Manuel, del cual me tuve que despedir durante este viaje. Me encantaba ver el orgullo con el que me preguntaba cómo la llevaba... y yo solo sabía el tema. Gracias por estos últimos momentos.

A la familia Fresno y Llorca Cardeñosa por estar a mi lado y preocuparse manera insaciable.

A mis directores de tesis, Joan Gispets, por su disponibilidad, amabilidad y positivismo con el trabajo y estar siempre ahí, y a Joan Prat, persona a la que admiro y que siempre me ha animado y respaldado con esta idea. Gracias a los dos.

No me puedo olvidar del señor Enric Puigventós, quién siempre ha donado su tiempo y su conocimiento para ayudar en lo que me hiciera falta. Gràcies amic!

Ana Díaz, por estar siempre con la OCT peleándonos e intentar sacar partido a todo lo que podíamos obtener. Gracias

Begoña Yeste, gracias por acompañarme esas tardes de jueves en el hospital dónde acabábamos la semana juntos tirándonos de los pelos, tardes largas, complejas, con dificultades, pero que solventábamos con buen humor y con cariño. Gracias.

Gracias también a todo el servicio de oftalmología del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, del cual formé parte durante 9 años.

No me puedo olvidar de la familia Ocularis, importante para mi vida, espacio que me ha dado oxígeno con los viajes a África para coger fuerzas y poder avanzar en los tiempos que corren.

Agradecer a todas las personas que han estado implicadas en este proyecto de manera puntual y que han aportado su granito de arena.

Gracias también a la asociación española de la neurofibromatosis y a la asociación por la investigación y fomento de la NF, por su ayuda y disposición para ayudar a tirar hacia adelante estas investigaciones.

Índice

Listado de tablas e ilustraciones

Abreviaturas

1. Introducción	1
1.1 Neurofibromatosis tipo 1	1
1.2 Neurofibromatosis tipo 2	2
1.3 Schwannomatosis	2
1.4 Retina humana	3
1.5 Tomografía de coherencia óptica	4
2. Estado actual	6
2.1 Alteraciones cutáneas	6
2.2 Alteraciones sistémicas y óseas	6
2.3 Alteraciones oftalmológicas	7
3. Objetivos	12
4. Metodología	13
4.1 Diseño del estudio	13
4.2 Sujetos de estudio	13
4.3 Criterios de inclusión	13
4.4 Criterios de exclusión	13
4.5 Variables de estudio	14
4.6 Protocolo de seguimiento	16
5. Calidad de vida	18
5.1 CVFQ	19
5.2 IVI-C	21
5.2.1 Traducción	21
5.2.2 Sujetos	22
5.2.3 Resultados	22
5.2.4 Análisis estadístico	22
5.2.5 Estadísticas descriptivas	23
5.2.6 Análisis factorial exploratorio	25

5.2.7	Análisis de Rasch para la reducción de ítems	27
5.2.8	Dificultad del ítem	28
5.2.9	Análisis factorial confirmatorio	31
5.2.10	Estudio de las propiedades psicométricas del instrumento	33
5.2.11	Discusión	34
5.2.12	Conclusión	36
6.	Nódulos coroideos	37
6.1	Material y métodos	38
6.2	Resultados	39
6.3	Discusión	44
6.4	Conclusión	45
7.	Utilización de OCT y machine learning para predecir la pérdida visual en pacientes pediátricos con NF1	46
7.1	Introducción	46
7.2	Material y métodos	47
7.3	Resultados	50
7.4	Discusión	58
7.5	Conclusión	60
8.	Conclusiones	61
9.	Futuras investigaciones	62
10.	Bibliografía	63
11.	Apéndices	77

Listado de tablas e ilustraciones

- Tabla 1: Capas de la retina.
 - Tabla 2: Distribución de pacientes menores de 3 años en cuartiles.
 - Tabla 3: Distribución de pacientes de 3 a 7 años en cuartiles.
 - Tabla 4: Frecuencia de los ítems.
 - Tabla 5: Comparación de la variabilidad explicada y de los indicadores de bondad de ajuste.
 - Tabla 6: Pesos de los ítems con sus factores.
 - Tabla 7: Parámetros de bondad de ajuste de los dos modelos de Rasch.
 - Tabla 8: Parámetros de bondad de ajuste de los dos modelos de Rasch.
 - Tabla 9: Bondad de ajuste del modelo.
 - Tabla 10: Propiedades métricas del instrumento final.
 - Tabla 11: Distribución en cuartiles de los pacientes entre 8 y 18 años.
 - Tabla 12: Presencia de nódulos coroideos vs diagnóstico de NF1.
 - Tabla 13: Medidas de precisión para los nódulos coroideos como prueba diagnóstica para la NF1.
 - Tabla 14: Presencia de nódulos de Lisch frente a diagnóstico de NF1.
 - Tabla 15: Medidas de precisión de los nódulos de Lisch como prueba diagnóstica de la NF1.
 - Tabla 16: Glioma de la vía óptica según los nódulos coroideos.
 - Tabla 17: Asociación entre nódulos coroideos y nódulos de Lisch.
 - Tabla 18: Valores de referencia LogMAR específicos de la edad para la visión normal.
 - Tabla 19: Características de la cohorte y análisis comparativo entre los grupos de visión normal y alterada.
 - Tabla 20: Espesor diferencial de la capa macular y de nervio óptico en cohortes de visión normal frente a visión alterada.
 - Tabla 21: Prevalencia diferencial de visión anormal basada en umbrales de características predictivas con evaluación estadística.
-
- Figura 1: Mapa de escalado ítem-persona.
 - Figura 2: Pesos estandarizados obtenidos con el análisis factorial confirmatorio.
 - Figura 3: Gráfico de densidades con punto de corte para nódulos coroideos.
 - Figura 4: Densidades gráficas con punto de corte para los nódulos de Lisch.
 - Figura 5: Boxplot: AV logMar según presencia de nódulos coroideos.

- Figura 6: Comparación de los gráficos de caja de los grosores de las capas en la zona macular (primera fila) y en la zona de nervio óptico.
 - Figura 7: Impacto de los valores de las características en el resultado del modelo predictivo determinado por el análisis SHAP.
 - Figura 8: Gráficos de dependencia SHAP para características predictivas clave.
-
- Imagen 1: Capas de la retina.
 - Imagen 2: Corte histológico vs OCT en zona macular.
 - Imagen 3: Neurofibroma palpebral plexiforme.
 - Imagen 4: Nódulos de Lisch en iris.
 - Imagen 5: Glioma de vía óptica en RMN.
 - Imagen 6: Presencia de nódulos coroideos a través del filtro redfree.

Abreviaturas

Neurofibromatosis (NF)	Glioma de vía óptica (OPG)
Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)	Potenciales evocados visuales (PEV)
Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)	Agudeza visual (AV)
Epitelio pigmentario (EP)	Campo visual (CV)
Membrana limitante externa (MLE)	National Institute of Health Consensus Development Conference (NIH)
Capa nuclear externa (CNE)	Organización mundial de la salud (OMS)
Capa plexiforme externa (CPE)	Machine learning (ML)
Capa nuclear interna (CNI)	Curva de características operativa receptor (AUC)
Capa plexiforme interna (CPI)	Curva de precisión-recuerdo (AUC-PR)
Capa células ganglionares (CCG)	Cuenta dedos (CD)
Espesor de la cabeza del nervio óptico (ONH)	Retinopatía del prematuro (ROP)
Cuestionario de Función Visual para Niños (CVFQ)	Error cuadrático media de aproximación (RMSEA)
Impact of vision impairment for children (IVI- C)	Residuo cuadrático medio estandarizado (SRMR)
Capa fibras nerviosas de la retina (CFNR)	Indice de ajuste comparativo (CFI)
Membrana limitante interna (MLI)	Indice tucker-Lewis (TLI)
Tomografía de coherencia óptica (OCT)	SHapley Additive exPlanations (SHAP)
Resonancia magnética nuclear (RMN)	Light Gradient Boosting Machine (LGBM)
Tomografía computerizada (TC)	

1. Introducción

Las neurofibromatosis (NF) son un grupo de tres trastornos relacionados, pero genéticamente diferentes del sistema nervioso que causan que tumores crezcan alrededor de nervios. Los tumores comienzan en las células que componen la vaina de mielina, una fina membrana que envuelve y protege las fibras nerviosas, y a menudo se propagan a las áreas adyacentes. El tipo de tumor que se desarrolla depende de su ubicación en el cuerpo y del tipo de células implicadas. Los tumores más comunes son los neurofibromas, que se desarrollan en el tejido que circunda los nervios periféricos, y, los gliomas de la vía óptica, que se desarrollan en cualquier punto de la vía visual. La mayoría de los tumores no son cancerosos, si bien, excepcionalmente pueden malignizarse con el tiempo.

Aún no se sabe completamente porqué estos tumores se producen, pero parece estar principalmente relacionado con las mutaciones en los genes que juegan papeles clave en la supresión del crecimiento tumoral en el sistema nervioso. Estas mutaciones hacen que los genes, identificados como *NF1* y *NF2*, dejen de producir proteínas específicas que controlan la producción celular. Sin estas proteínas, las células se multiplican fuera de control y forman tumores.

1.1 Neurofibromatosis tipo 1

La NF1 se presenta en 1 de cada 3500 recién nacidos vivos. Aunque muchas personas afectadas heredan el trastorno, entre el 30 y el 50 por ciento de casos nuevos se produce debido a una mutación genética espontánea por causas desconocidas. Una vez que se produce esta mutación, el gen mutante puede transmitirse a las generaciones sucesivas.

Los signos y los síntomas más frecuentes de la NF1, utilizados para su diagnóstico, son¹:

- Seis o más manchas de color marrón claro en la piel (a menudo llamadas manchas "café con leche"), que miden más de 5 milímetros de diámetro en los niños y más de 15 milímetros en los adolescentes y adultos.
- Dos o más neurofibromas, o un neurofibroma plexiforme (un neurofibroma que involucra muchos nervios).
- Pecas en el área de la axila o la ingle.
- Dos o más nódulos de Lisch en el iris del ojo.
- Alteraciones de la coroides, siempre acompañados de 2 o más nódulos de Lisch.

- Glioma óptico (tumor del nervio óptico).
- Desarrollo anormal de columna (escoliosis), del esfenoides o la tibia.
- Un familiar de primer grado (padre, hermano, o hijo) con NF1.

Existen otros síntomas como: hidrocefalia, epilepsia, complicaciones cardiovasculares, retrasos cognitivos y trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Los síntomas aparecen desde el nacimiento hasta los 10 años, por ello su diagnóstico puede tardar varios años. En general la mayoría de personas con NF1 desarrollará síntomas de leves a moderados, y si surgieran complicaciones no amenazarían la vida. La mayoría de las personas con NF1 tiene una expectativa de vida normal.

Los tratamientos más frecuentes para la NF1 son la cirugía y el tratamiento farmacológico con quimioterapia o fármacos diana. La cirugía se utiliza para extirpar neurofibromas o evitar que crezcan y comprometan otros órganos, la quimioterapia se utiliza para reducir el tamaño de tumores, en concreto, a nivel ocular (glioma de vía óptica) cuando la visión está amenazada.

1.2 Neurofibromatosis tipo 2

Este raro trastorno afecta alrededor de 1 en 40,000 personas. La NF2 se caracteriza por tumores de crecimiento lento en el VIII par craneal. Este nervio tiene dos ramas: la rama acústica, que ayuda a las personas a oír transmitiendo sensaciones sonoras al cerebro, y la rama vestibular que ayuda a las personas a mantener su equilibrio. Los tumores de la NF2, llamados schwannomas vestibulares debido a su ubicación y a los tipos de células que los componen (células de Schwann, que forman la vaina de mielina alrededor de los nervios), presionan y a veces dañan los nervios que circundan.

1.3 Schwannomatosis

La schwannomatosis es una neurofibromatosis recientemente reconocida que es genética y clínicamente distinta de la NF1 y la NF2. Al igual que la NF2, se produce raramente. Las formas heredadas del trastorno solamente reflejan el 15 por ciento de todos los casos.

Los signos y los síntomas más frecuentes de la schwannomatosis es el desarrollo de múltiples schwannomas en todas partes del cuerpo exceptuando el nervio vestibular. El síntoma dominante es dolor intenso insoportable, que se desarrolla cuando un schwannoma aumenta de tamaño, comprime nervios o presiona sobre tejido adyacente.

1.4 Retina humana

La retina es un tejido que forma parte integral del sistema nervioso central y comprende un circuito neuronal complejo, que convierte la actividad eléctrica graduada de los fotorreceptores en potenciales de acción que viajan al cerebro a través de los axones en el nervio óptico.

La retina contiene múltiples sinapsis neuronales a lo largo de la vía óptica (*Imagen 1*), y está formada por 10 capas paralelas esquematizadas en la tabla 1, de zona más externa hasta la más interna.

CAPA	ANATOMÍA
Epitelio pigmentario (EP)	Capa más externa formada por células cúbicas cargadas de melanina.
Capa fotorreceptores	Formada por los segmentos externos de los conos y bastones.
Membrana limitante externa (MLE)	Zona de unión intercelular entre las células fotorreceptoras y las de Müller.
Capa nuclear externa (CNE)	Capa formada por los núcleos de los fotorreceptores.
Capa plexiforme externa (CPE)	Región sináptica entre las células fotorreceptoras y células bipolares.
Capa nuclear interna (CNI)	Formada por los núcleos de las células bipolares, horizontales y amacrinas.
Capa plexiforme interna (CPI)	Región de conexión sináptica entre células bipolares, amacrinas y ganglionares.
Capa de células ganglionares (CCG)	Formada por los núcleos de células ganglionares.
Capa de fibras nerviosas (CFNR)	Axones de células ganglionares que forman el nervio óptico.
Membrana limitante interna (MLI)	Separa la retina del humor vítreo.

Tabla 1. Capas de la retina

Debido a que los fotorreceptores se alinean y ordenan paralelos a la luz de la tomografía de coherencia óptica (OCT) en la retina externa, se generan tres zonas diferentes: 1. Zona mioide 2. Zona elipsoide 3. Zona de interdigitación. La primera hiporreflectiva es la zona mioide por la presencia de organelas intracelulares; la zona elipsoide es hiperreflectiva por la presencia

de las mitocondrias y la zona externa hiporreflectiva es la zona de interdigitación.

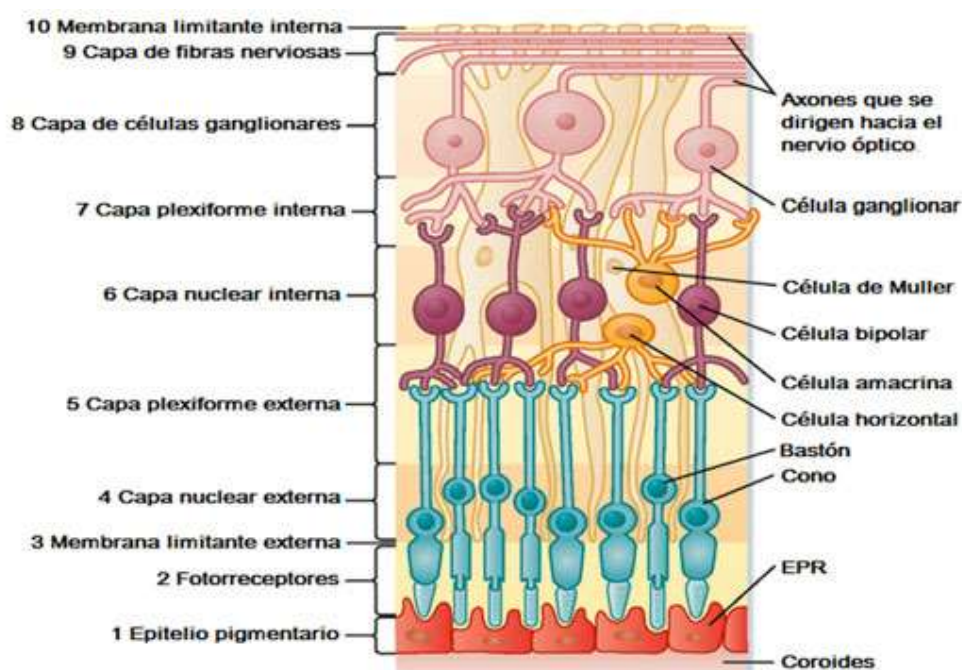


Imagen1. Capas de la retina. [Diagnóstico y tratamiento de enfermedades de la mácula \(inof.es\)](#) [Consulta: 11 Julio 2024]

1.5 Tomografía de coherencia óptica

La OCT ofrece la posibilidad de realizar cortes tomográficos de la microestructura interna de tejidos biológicos mediante la medición de la intensidad de onda y retraso de la reflexión de los ecos de una onda que se hace incidir sobre el objeto a estudio.

Mediante esta técnica podemos obtener imágenes in vivo y en tiempo real de la estructura tisular (*imagen 2*) o de la patología de la misma con una resolución axial que ha ido disminuyendo con el avance tecnológico producido con los años, siendo en la actualidad del orden de 1-15 micras²⁻⁷, lo que amplía en una o dos veces la precisión de las técnicas de imagen convencionales, tales como los ultrasonidos, la resonancia magnética nuclear (RMN) o incluso la tomografía computarizada (TC)^{2,8}.

Se trata de una técnica no invasiva, indolora y reproducible⁹. La reproductibilidad entre visitas sucesivas, la intraobservador¹⁰ e interobservador ha demostrado ser muy alta, tanto en pacientes sanos como en pacientes con daño retiniano secundario, por ejemplo con edema macular diabético¹¹ o glaucoma¹².

La OCT inicialmente fue concebida para el examen ocular, y en el momento actual constituye su principal aplicación. Los primeros análisis descritos del disco óptico y mácula datan de la década de los noventa ^{2,13}. El hecho de que sea capaz de analizar morfológicamente los 2-3 mm más superficiales de cualquier tejido hace que en ocasiones pueda ser usada como sustitución a la tradicional biopsia y análisis histopatológico¹⁴. Asimismo ha sido empleada en dermatología, gastroenterología, urología, ginecología, cirugía, neurocirugía y reumatología, así como para el estudio de especímenes biológicos¹⁵.

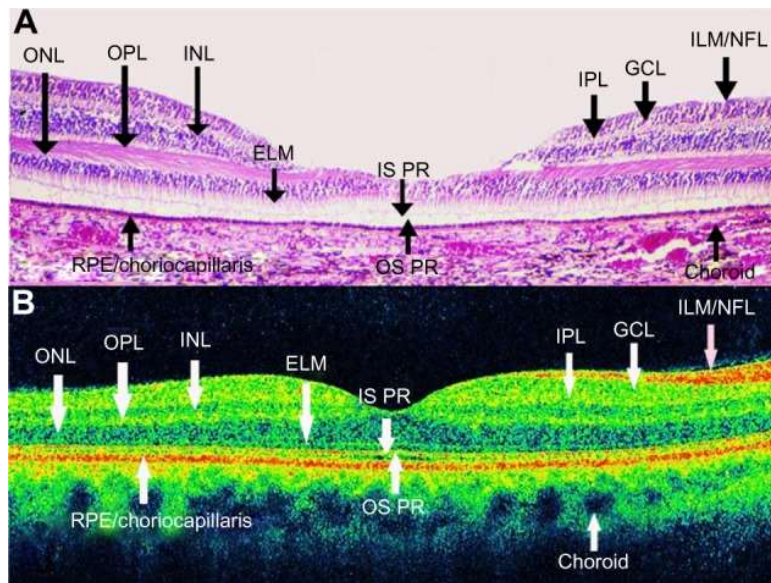


Imagen 2. Corte histológico vs OCT en zona macular¹⁶.

2. Estado actual

La NF1 es un desorden autosómico dominante que afecta a 1 de cada 3500 recién nacidos vivos¹⁷. Para diagnosticar a un paciente de esta patología debe cumplir como mínimo dos criterios de los siguientes: 6 o más manchas café con leche de diámetro de 0,5cm en niños y de 1,5cm en adolescentes y adultos, pecas en la zona de la axila y/o ingle, dos o más nódulos de Lisch, glioma de vía óptica (OPG), lesiones óseas como la displasia del ala del esfenoides, pseudoartrosis en la tibia y un familiar de primer grado afecto de NF1¹⁸.

2.1 Alteraciones cutáneas

Las manchas café con leche son frecuentes en pacientes con NF1. Estas manchas pueden no encontrarse antes del año de vida, aunque posteriormente aparecen. Son lesiones pigmentadas en la piel, uniformes y con los márgenes definidos. Las manchas se encuentran en el 80% de los pacientes menores de 6 años y en el 90% de los pacientes adultos menores de 30 años¹⁹. Normalmente tienen un tamaño menor a 5mm, localizadas en la zona de las axilas y de las ingles.

Los neurofibromas se han encontrado en todos los pacientes menores de 30 años con NF1, estando localizados en el tronco, un 20% en la cabeza y en la región del cuello²⁰. Los neurofibromas están divididos en cutáneos, subcutáneos y neurofibromas plexiformes, este último observado en un 25-30% de los casos^{20,21}. Clínicamente, los neurofibromas son asintomáticos, blandos, de color marrón y de tamaño variable, siendo algunos muy pequeños (milímetros) y otros más grandes. El neurofibroma subcutáneo es consistente, difícil de manipular y con un tamaño aproximado de 3-4cm. El neurofibroma plexiforme presenta características similares al subcutáneo, pero es más propenso a malignizarse (7-13%) a neurofibrosarcoma o schwannoma maligno. Con el crecimiento estos tumores pueden aumentar de tamaño, causando alteraciones de las estructuras colindantes, por ejemplo, los neurofibromas palpebrales pueden crear alteraciones funcionales a nivel ocular.

2.2 Alteraciones sistémicas y óseas

Existen afectaciones sistémicas que aparecen de manera ocasional como alteraciones cardiovasculares con hipertensión, leucemias, déficits neurocognitivos²¹ y linfoma²².

En la NF1 existen varias alteraciones a nivel óseo como la escoliosis (10-15%), adelgazamiento de los huesos largos, pseudoartrosis de tibia y ausencia del ala mayor del esfenoides (1-6%)²².

2.3 Alteraciones oftalmológicas

Es habitual encontrar neurofibromas palpebrales plexiformes (imagen 3), estos suelen ser unilaterales y frecuentemente afectan el párpado superior y aparecen en los primeros años de vida. Este neurofibroma tiene tendencia a crecer creando una ptosis asociada con deformación del margen palpebral. Crecen principalmente durante la primera década de la vida, relativamente rápido, incrementan la sensibilidad y el sangrado, por lo que pueden malignizarse. Estos neurofibromas suelen recidivar y las cirugías son complicadas debido a la reaparición de la lesión, además los resultados no son muy exitosos²³⁻²⁵.

Otro hallazgo oftalmológico raro incluye el neurofibroma conjuntival y la hipertrofia de los nervios intraestromales de la córnea llamados “lignes grise”²⁶.

Los hamartomas de iris en NF1 se denominan nódulos de Lisch²⁷ (imagen 4), y son inusuales en pacientes menores de 2 años, puede ser ocasional observarlos antes de los 6 años, aunque su prevalencia, número y dimensiones son individuales de cada persona. Histológicamente los nódulos de Lisch son hamartomas melanocíticos compuestos de melanocitos, fibroblastos y mastocitos. La presencia de nódulos de Lisch ha sido un potente signo diagnóstico de NF1 en los años previos a los estudios genéticos sistemáticos²⁸.

El glaucoma asociado a la NF1^{20,29,30} presenta una prevalencia de 1/300 afectados de NF1³¹.



Imagen 3: Neurofibroma palpebral plexiforme³².

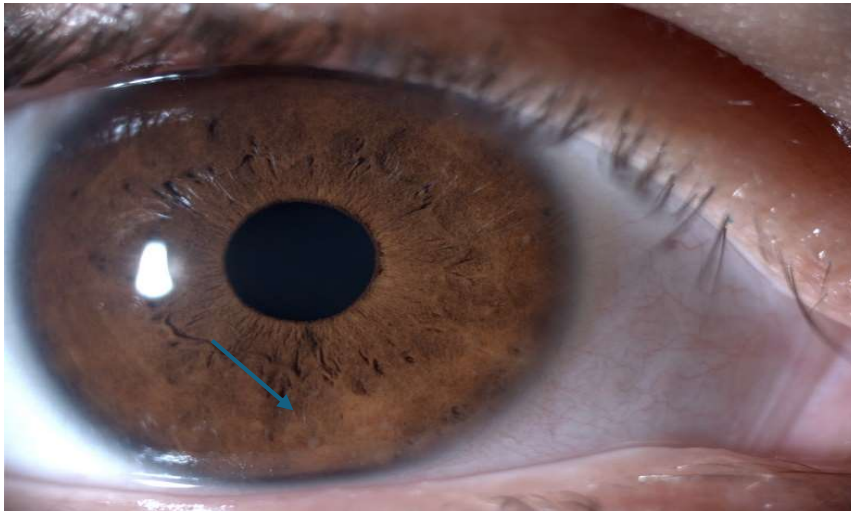


Imagen 4: Nódulos de Lisch en iris. Fresno Cañada, Carlos. Nódulos coroideos (2021) Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Yasunari et al.³³ describieron los hallazgos en la coroides utilizando un microscopio confocal, en el que veían zonas más brillantes localizadas en el polo posterior del fondo de ojo. Actualmente, podemos utilizar la OCT para evaluar la coroides. Viola et al.³⁴ concluyeron que en el 83% de los pacientes que examinaron, encontraron nódulos en el fondo de ojo. Nakakura et al.³⁵ demostraron que estos nódulos son más frecuentes en la edad pediátrica. Estos nódulos son lesiones parcheadas hipereflectantes que se encuentran en la coroides.

El OPG es el tumor más común en niños con NF1, que aparece en un 15% a 20% de los pacientes, y es la complicación ocular más grave. Estos tumores son de bajo grado y no presentan características histológicas malignas, ni muestran una tendencia a la malignización. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se clasifican como astrocitomas pilocíticos de grado 1³⁶. Estos aparecen frecuentemente dentro de la vía óptica (nervio óptico, quiasma óptico, cintillas y las radiaciones ópticas) se observa en la RMN como engrosamiento de la vía óptica en función de su localización (imagen 5). Esencialmente, las consecuencias clínicas de estos tumores son causadas por su volumen, por lo que, dependiendo de la ubicación y del tamaño, pueden surgir varias consecuencias. La localización en el nervio óptico orbitario puede causar proptosis, estrabismo, edema de la papila, defectos del campo visual y reducción de la agudeza visual. La localización intracraneal puede causar síntomas neurológicos generales de lesiones que ocupan masas asociadas con signos más específicos basados en la localización del tumor, como alteraciones del campo visual, defectos pupilares y pubertad

precoz. La resonancia magnética está, por lo tanto, indicada en estos casos de NF1 para el diagnóstico y el seguimiento de tumores intracraneales / intraorbitarios.

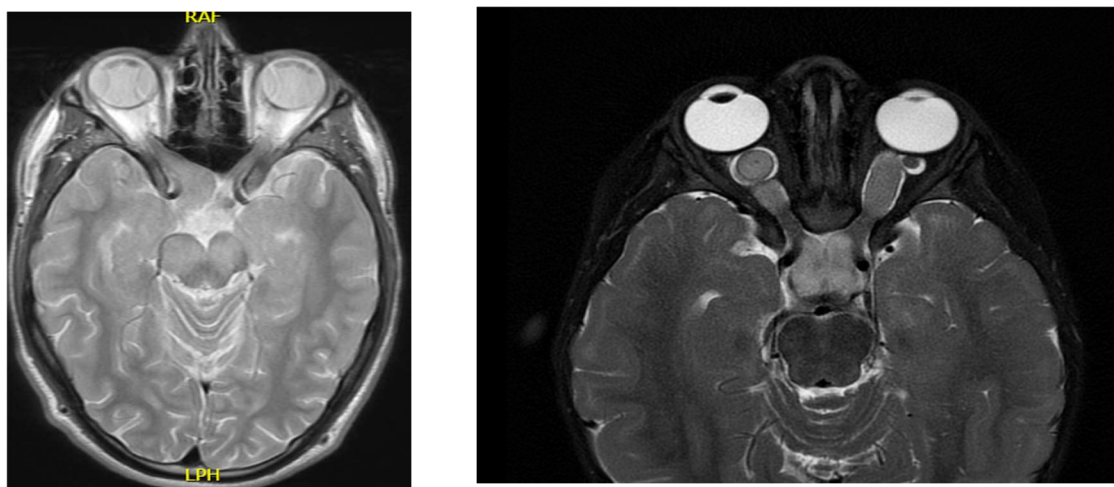


Imagen 5: Glioma de vía óptica en RMN. Imágenes extraídas del Servicio de diagnóstico por la imagen del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

La agudeza visual (AV) y el análisis del campo visual (CV) no se pueden evaluar de forma inmediata en niños pequeños y poco colaboradores^{37,38}. Algunos autores han usado potenciales evocados visuales (PEV) para evaluar objetivamente las vías visuales y detectar variaciones de la visión en NF1³⁹. Sin embargo, esta prueba no es sensible, ni cuantitativa, ni específica y es técnicamente complicada; por lo tanto, faltan pruebas que sean fiables para evaluar la pérdida de la visión en niños no colaboradores con NF1⁴⁰.

La OCT también permite la evaluación de la capa CFNR. Una investigación novedosa sugiere que las alteraciones peripapilares del CFNR se detectan con OCT antes que con los métodos convencionales, como las pruebas de campo visual.⁴¹ Además, la CFNR peripapilar se puede comparar con la CFNR en la zona macular y el grosor de la capa de células ganglionares para monitorizar potencialmente la progresión de la enfermedad. Usando el análisis del espesor de la OCT de la CFNR, varios autores informaron de una reducción del espesor de dicha capa en la zona peripapilar en niños afectados con NF1 y gliomas del nervio óptico⁴²⁻⁴⁴. Gu et al.⁴⁵ también mostraron un adelgazamiento de la capa plexiforme interna y de la capa de células ganglionares en niños con gliomas del nervio óptico. Además, Avery et al.⁴⁶ demostraron que la OCT portátil proporciona una medición del grosor altamente reproducible de la capa plexiforme interna y de la capa de células ganglionares en niños con gliomas de vía óptica.

Recientemente, se usó la OCT con dominio espectral en pacientes adultos con NF1 sin glioma de la vía óptica para evaluar la CFNR peripapilar mediante la exploración de diámetro circular

en el disco óptico. Los autores también evaluaron el grosor de la CFNR macular y la capa plexiforme interna y de las células ganglionares utilizando el software de dominio espectral, que permite mediciones de grosor de segmentación manual. Estos autores informaron sobre el adelgazamiento de la CFNR peripapilar y macular, la capa plexiforme interna y la capa de células ganglionares en pacientes adultos con NF1 en comparación con los controles sanos, lo que sugiere pérdida neuronal y axonal⁴⁷.

Existe mucha controversia con el diagnóstico y la monitorización de estos pacientes. Aunque se ha logrado un progreso considerable, sigue habiendo una serie de problemas clínicos no resueltos con respecto al examen y a la atención clínica óptimos de los niños con OPG asociada a NF1.

La OPG Task Force de 1997 determinó que no había pruebas concluyentes de que la detección temprana de tumores reduciría la tasa de pérdida de visión⁴⁰. Se identificaría un OPG asintomático, aumentando los costes y la ansiedad de los padres, y exponiendo al niño pequeño a los riesgos de una sedación repetida. Además, los estudios han encontrado que los OPG asociados a NF1 pueden surgir después de una neuroimagen normal^{48,49}.

Posteriormente, una institución describió su experiencia mediante el uso de un protocolo sistemático de detección de neuroimagen para niños pequeños con NF1⁵⁰. Su protocolo de detección exigía exploraciones con RMN y exámenes oftalmológicos completos entre los 1 y 3 años y en el momento de diagnóstico para niños atendidos por primera vez entre los 3 y 6 años de edad. Se encontraron OPG en 11 de 54 niños con NF1 que tenían estudios de neuroimagen de referencia; 9 se encontraron en niños asintomáticos con exámenes oculares normales, mientras que 2 tumores se descubrieron en niños con exámenes oculares anormales. De los OPG asintomáticos, 8 fueron identificados de manera ocasional por RMN en serie y mediante el examen oftalmológico, solamente un niño experimentó deterioro visual que requirió quimioterapia. Otros dos niños recibieron quimioterapia por el crecimiento de tumores radiográficos a pesar de un examen oftalmológico estable. Por lo tanto, no existe evidencia convincente que confirme la eficacia de la prueba de neuroimagen de forma rutinaria. Sin embargo, en una situación poco frecuente en la que no se pueden obtener exámenes oculares fiables en la consulta, la prueba de imagen es esencial para valorar el estado de la vía óptica.

Actualmente, la función visual de estos pacientes puede ser valorada de modo más completo mediante la utilización de protocolos específicos. Asimismo, se ha modificado la manera de realizar el seguimiento clínico, siendo multidisciplinar en estos momentos⁵¹.

Las nuevas tecnologías nos permiten, en el momento actual, determinar si existe una progresión tumoral no sólo basándonos en el examen de la función visual, sino también a través de otras tecnologías como la OCT en la CCG y en la CFNR que puede llegar a sustituir a la RMN^{52,53}. Así pues, una reducción del número de CCG objetivada mediante una OCT, puede orientar al especialista médico hacia la progresión tumoral, sin necesidad de recurrir a técnicas invasivas y costosas.

Mediante el análisis de las capas comprendidas entre: MLI y la CFNR, y entre la CFNR y la CPI a través de la OCT (imagen 2), podemos evaluar la función celular del nervio óptico tanto a este nivel como a nivel macular⁵⁴, cuyo descenso se ha relacionado con la pérdida de AV⁵⁵.

El tratamiento para el OPG puede ser quirúrgico, radioterápico o quimioterápico. El tratamiento siempre estará prescrito por el oncólogo.

Recientemente se han publicado varios artículos que afirman un aumento en la tortuosidad de la vascularización retiniana y coroidea en pacientes con NF1. Dichos trabajos suponen que la tortuosidad es secundaria a los nódulos de coroides, siendo estos los causantes de dicha alteración^{56,57,58}.

Por todo lo explicado anteriormente, en este trabajo, proponemos estudiar en profundidad la vía visual de los pacientes con NF1. En concreto, a aportar mejoras para su diagnóstico clínico, como en el caso de determinar si la observación de nódulos coroideos mediante una técnica de OCT con filtro infrarrojo o sin él, puede ser incluido dentro de los criterios clínicos diagnósticos, En nuestro caso se estudiarían estas lesiones coroideas mediante un procesado de imagen, ya que la OCT que se usa en el estudio no dispone de infrarrojo. Además, de intentar encontrar valores predictivos, mediante machine learning, que informen de la posibilidad de empeoramiento visual. Estos factores predictivos ayudarían a cambiar el manejo terapéutico del paciente, pudiéndose actuar antes de encontrar una pérdida visual irreversible.

3. Objetivos

Realizar la traducción y la adaptación cultural del test de calidad de vida IVI-C para pacientes de 8 a 18 años.

Evaluar la calidad de vida en una muestra de pacientes con NF1 mediante los test CVFQ, en niños entre 6 meses y 7 años y el test IVI-C en niños entre 8 y 18 años de edad.

Evaluar la calidad visual, en términos de agudeza visual, en pacientes con NF1.

Evaluar la capacidad de la OCT Topcon Triton para detectar los nódulos coroideos en pacientes afectados de NF1.

Estudiar la relación entre AV y la presencia de nódulos de Lisch y/o nódulos coroideos en pacientes que presentan NF1.

Encontrar mediante técnicas de *machine learning*, factores predictivos de las diferentes capas de la retina, observadas mediante la OCT, que nos puedan informar de un posible empeoramiento visual.

4. Metodología

4.1 Diseño del estudio

Estudio prospectivo, descriptivo y observacional (casos/controles).

4.2 Sujetos de estudio

Población candidata: pacientes seguidos en el Hospital Sant Joan de Déu (edad comprendida entre el nacimiento y los 18 años) con diagnóstico confirmado de NF1 con o sin afectación tumoral del nervio óptico.

4.3 Criterios de inclusión

Pacientes sanos: ≤ 18 años, que acuden a nuestro servicio de oftalmología a control de su patología puramente ocular con/sin defecto refractivo, con/sin asociación a un defecto en la alineación ocular (estrabismo) y sin NF1.

Pacientes afectados: ≤ 18 años con NF1, con/sin glioma de la vía óptica, con/sin asociación a un defecto en la alineación ocular (estrabismo) y sin otra patología ocular asociada.

4.4 Criterios de exclusión

Pacientes no colaboradores para realizar las pruebas y cualquier patología ocular asociada que pueda alterar el resultado al conocerse que, en la etiopatogenia de las mismas, pueda verse alterado el nervio óptico y el área macular, como por ejemplo las atrofonas ópticas, distrofonas retinianas, etc.

Descripción de la muestra

En total participaron en alguna de las fases del estudio 210 niños, con edades comprendidas entre 6 meses y los 18 años de edad, de los cuales 51,9 % eran varones y el 48,10% eran mujeres. En cada una de las partes de esta tesis se describe la muestra concreta que participó, que siempre es un subgrupo de ésta.

4.5 Variables de estudio

- Sexo: Masculino o femenino.
- Edad
- Error refractivo: Se valorará si el paciente presenta miopía, hipermetropía y/o astigmatismo.
- Test CVFQ para niños menores de 8 años, (versión 3, 2004): Test que consta de una variedad de ítems o elementos muy similares encontrados en otras medidas de calidad de vida orientada a la visión; expande el rango de actividades para medir el impacto de las patologías oculares sobre dominios más amplios de la salud, así como de bienestar emocional y funcionamiento social.
- Test IVI-C para niños de 8-18 años: Test para obtener declaraciones que describan el impacto del deterioro visual en las actividades diarias de niños en edad escolar (8-18 años). Para la validación de este test se realizará una doble traducción, primero al español y a continuación al inglés por dos personas diferentes cada una. Posteriormente se pasará el test a través de un google test en dos ocasiones a pacientes sanos y afectos de ambas patologías. El procedimiento de la validación está detallado en el apartado del cuestionario de vida IVI-C.
- Agudeza visual (escala LogMar)
 - Test de Teller: test de mirada preferencial en niños de entre 6 meses a 2 años que se realiza a 55 centímetros.
 - Test de LEA: test de relación que se realiza a 3 metros de distancia, indicado para niños con edades comprendidas entre los 2-4 años en el que los optotipos son una manzana, una casa, un círculo y un cuadrado.
 - Test HOTV relacionando: test de relación realizado a 6 metros de distancia, indicado para niños con edades comprendidas entre los 4 y 6 años en el que los optotipos son las letras HOTV.
 - Test HOTV: Test realizado a 6 metros de distancia, indicado para niños mayores de 6 años en el que los optotipos son las letras HOTV.
- Imágenes obtenidas mediante OCT. Se usará la versión de OCT tritón de TOPCON. Para el análisis sólo se tendrán en cuenta los cortes obtenidos con una señal de

fiabilidad (>50) (estando el 0 en el mínimo y el 100 en el máximo) y que aparezcan centrados con respecto a la cabeza del nervio óptico y área macular. Se utilizarán cuatro aplicaciones diferentes:

- *3D (H)*: Permite la realización de cortes mediante un cubo de 12x9 mm de diámetro alrededor de la cabeza del nervio óptico (ONH). Se representan los datos obtenidos de modo cualitativo y cuantitativo; cualitativamente mediante un sector circular dividido en cuatro cuadrantes (superior, inferior, temporal y nasal), apareciendo coloreados de verde, amarillo o rojo según sea la afectación menor o mayor, respectivamente, de la CNFR en relación a su grosor. Al lado de cada cuadrante aparece el valor numérico que corresponde al espesor en micras del sector analizado. Este análisis nos permite analizar 3 variables: el grosor de la capa CFNR, comprendida entre la MLI y la CCG, el grosor de la CCG, comprendida entre la CFNR y CPI, y por último el espesor en ONH.
- *Macular Radial 6.0mm*: Permite el análisis mediante 12 cortes de 6mm de longitud. Este análisis permite analizar dos variables maculares fundamentales: el espesor medio (medido en micras), obtenido mediante mapas con espesores ETDRS, y el volumen (medido en milímetros cúbicos). El área macular es dividida en una zona central (fóvea), y dos anillos externos a la misma, uno interno y otro de mayor diámetro por fuera del anterior. Se registran los valores correspondientes a cada subdivisión y el valor medio total, quedando todo recogido en una tabla. El grado de afectación aparece gráficamente representado mediante la misma escala de colores que en la aplicación 3D (H).
- *3D Macula (V)*: Permite el análisis de las capas internas de la retina mediante un cubo de 7.0x7.0mm centrado en el área macular. Este análisis nos permite analizar 2 variables: el grosor de la capa CFNR, comprendida entre la MLI y la CCG, y, el grosor de la CCG, comprendida entre la CFNR y CPI. El grado de afectación aparece gráficamente representado mediante la misma escala de colores que en la aplicación 3D (H) y Macular Radial.
- *Imágenes fondo de ojo filtro RED FREE*: Imagen del fondo de ojo obtenida al mismo tiempo que se realiza la OCT de la zona central del fondo de ojo. A través del filtro RED FREE se realiza un procesado de imagen que nos

permite valorar la misma imagen sin los colores rojos, pudiendo así identificar nódulos coroideos.

- Cuantificación del grado de desviación del paralelismo ocular en dioptrías prismáticas en pacientes afectos de estrabismo mediante la técnica de cover test o krismky.
- Cuantificación y descripción de los nódulos de Lisch.
- Cuantificación de los nódulos coroideos.
- Retinografía no midriática.
- Registro de si han realizado tratamiento previo con fármacos quimioterápicos.
- RMN: solamente se realizará en caso de estar indicado por sospecha de empeoramiento visual (objetivable mediante un empeoramiento campimétrico o en la AV) en pacientes con NF1 con/sin glioma, tal y como actualmente se realiza en las visitas de control en el nuestro servicio.

4.6 Protocolo de seguimiento

Los pacientes se visitarán siguiendo el protocolo ya utilizado en el servicio de oftalmología pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu, que es el siguiente:

- Pacientes sanos:
 - Una sola visita anual.
- Pacientes con NF1 sin OPG y sin tratamiento:
 - < 2 años: visita cada 4 meses.
 - De 2 a 12 años: visita cada 6 meses.
- Paciente con NF1 sin OPG en tratamiento:
 - Cada 3 meses hasta finalización del tratamiento (a cualquier edad).
- Pacientes con NF1 y OPG sin tratamiento:
 - < 12 años: visita cada 3 meses.
 - > 12 años con estabilidad: visita cada 6 meses.
 - En casos de estabilidad o con tratamiento finalizado: cada 6 meses.

En todas las visitas se realizaron: agudeza visual, cover test, motilidad ocular, estereopsis, visión del color, OCT en zona macular, OCT en zona de nervio óptico y retinografía no midriática. La refracción bajo cicloplejia y el campo visual (CV) se realizó anualmente. Los resultados de la estereopsis, visión del color y campo visual no se usaron para esta investigación. El cuestionario de vida y los consentimientos informados se entregaron y se realizaron en la primera visita.

Todos los participantes recibieron la información necesaria para participar en el estudio y en el caso de estar de acuerdo, los menores y sus padres o tutores legales firmaron el consentimiento informado y el asentimiento informado en caso de ser mayores de 12 años. El estudio obtuvo la aprobación de la junta ética del Hospital Sant Joan de Déu y se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki para la investigación en humanos.

5. Calidad de vida

Se estima que aproximadamente 2200 millones de personas en todo el mundo tienen discapacidad visual⁵⁹. Según la OMS, la ceguera se define como un CV menor o igual a 10° y/o AV menor de 6/18. La pérdida de AV puede clasificarse según su valor de la siguiente manera: discapacidad visual moderada (AV entre <6/18 y 6/60), discapacidad visual severa (AV entre <6/60 y 3/60) y ceguera (AV menor de 3/60, pudiendo contar dedos (CD) a 1 metro, percepción de luz o no percepción de luz)⁶⁰.

Se estima que 14 millones de niños tienen discapacidad visual y 1.4 millones presentan ceguera irreversible^{61,62}. Las causas de la discapacidad visual infantil varían según la región del mundo, siendo las deficiencias visuales corticales y las anomalías del nervio óptico las más frecuentes en países de altos recursos, y la retinopatía del prematuro (ROP) y las cataratas, las causas de ceguera prevenible⁶¹. En los países de ingresos medianos y bajos, las causas más frecuentes son las opacidades corneales infecciosas y nutricionales, y las anomalías congénitas, cada vez más similares a las observadas en países de altos ingresos. Esto se debe a la mejora de la salud materna y la infraestructura de los servicios de salud, especialmente en los servicios de oftalmología, lo que ha tenido un impacto considerable en este cambio⁶³. A nivel mundial, la principal causa de discapacidad visual es el error refractivo no corregido.

Se estima que de 2020 a 2050, la población mayor de 65 años se duplicará de 1 a 2 mil millones, lo que llevará a un aumento de enfermedades relacionadas con la edad, como cataratas, glaucoma, errores refractivos no corregidos (especialmente presbicia) y degeneración macular relacionada con la edad (DMAE)^{59,64,65}.

La discapacidad visual tiene un gran impacto económico global, causando una pérdida productiva anual de aproximadamente US\$411 mil millones. Se estima que US\$25 mil millones podrían satisfacer las necesidades de las personas con discapacidad visual^{66,67}.

Focalizándose solo en el grupo de niños, a pesar de los esfuerzos de las políticas descritas en "Educación para Todos para 2015 (EFA)" y "VISIÓN 2020 - El Derecho a la Vista"⁶⁸, se estima que el 90% de los niños con discapacidades visuales no tienen acceso a la educación⁶⁹.

Estas razones justifican la necesidad de diseñar un estudio para identificar las necesidades de apoyo de los niños con discapacidad visual. Aunque existen varias pruebas que analizan la calidad de vida de los niños, hay pocas que se centren en los problemas de visión. La mayoría tratan otros aspectos, como problemas de salud general, y otros solo estudian la visión comprobando la AV o si los niños necesitan supervisión adulta para responder^{70,71}.

Se han creado algunas pruebas para medir la calidad de vida en el grupo de edad pediátrica, como el Cuestionario de Visión Funcional LV Prasad⁷² (para programas de rehabilitación visual), una prueba publicada por Mohammed et al.⁷³ para evaluar la calidad de vida en pacientes con glaucoma, y la prueba IVI-C original para pacientes pediátricos con discapacidad visual⁷⁴.

Casi todas las pruebas publicadas que miden la calidad de vida en la edad pediátrica requieren el apoyo de los padres para responder, generalmente porque el niño no entiende las preguntas o no puede leerlas en caso de discapacidad visual. En el estudio de Elsmann et al.⁷⁵, la prueba se administró directamente a niños mayores de 7 años verbalmente y en persona por el examinador, con buenos resultados. Las necesidades de los niños con discapacidad visual son muy específicas, por lo que su propia opinión proporciona información valiosa para una interpretación precisa de los datos al realizar una prueba destinada a comprender/medir su calidad de vida⁷⁶.

5.1 CVFQ

El Cuestionario de Función Visual para Niños (CVFQ) es un instrumento diseñado para evaluar el impacto de la discapacidad visual en niños de hasta siete años y sus familias. Se derivó de un prototipo de 61 ítems, reteniendo aquellos apropiados para cada grupo de edad. El CVFQ incluye subescalas que abordan la competencia del niño en tareas cotidianas, su personalidad, el impacto en la familia y la percepción general de salud y visión. Las puntuaciones en estas subescalas están relacionadas con el nivel de discapacidad visual y el diagnóstico del paciente. Este instrumento puede ser útil en la investigación pediátrica sobre problemas visuales y la evaluación de enfoques terapéuticos⁷⁷.

El CVFQ tiene dos versiones específicas según la edad:

1. Para niños más pequeños (menores de 3 años): Esta versión (apéndice 1) consta de 34 ítems y se centra en evaluar la calidad de vida relacionada con la visión en niños pequeños. Los ítems abordan aspectos como la competencia en tareas cotidianas, la personalidad, el impacto en la familia y la dificultad con el tratamiento⁷⁷.
2. Para niños mayores (de 3 a 7 años): Esta versión (apéndice 2) contiene 39 ítems y también evalúa la calidad de vida relacionada con la visión. Los mismos aspectos se consideran en esta versión general⁷⁷.

Ambas versiones del CVFQ son herramientas valiosas para comprender cómo la discapacidad visual afecta la vida de los niños y sus familias⁷⁸.

En nuestro estudio hemos incluido 14 pacientes menores de 3 años afectados de NF1. Las puntuaciones del test se situaron entre un máximo de 22 y un mínimo de 9, y la mediana de 16, siendo el valor más alto una percepción superior de calidad de vida, siendo la puntuación máxima que se puede obtener en el test de 34 puntos. En la tabla 2 hemos representado los resultados en formato de cuartiles, dónde podemos observar el número de pacientes que se encuentra en cada uno de ellos, siendo el cuartil 4 el de mayor puntuación y el cuartil 1 el de menor.

Cuartil	Número de pacientes
Q1	3
Q2	3
Q3	5
Q4	3

Tabla 2: distribución de pacientes menores de 3 años en cuartiles.

En este apartado hemos observado dificultades sobre todo en el ámbito del tratamiento, personalidad y visión general.

En el caso de los pacientes con edades 3 a 7 años hemos incluido un total de 83 pacientes afectados de NF1, obteniendo 29,60 como valor máximo y 12,25 como valor mínimo, y la mediana de 18,30, tal y como hemos mencionado anteriormente, el valor más alto proporciona una percepción superior de calidad de vida, siendo la puntuación máxima que se puede obtener en el test de 39 puntos. En la tabla 3 hemos representado los resultados en formato de cuartiles, dónde podemos observar el número de pacientes que se encuentra en cada uno de ellos, siendo el cuartil 4 el de mayor puntuación y el cuartil 1 el de menor.

Cuartil	Número de pacientes
Q1	19
Q2	22
Q3	21
Q4	21

Tabla 3: distribución de pacientes de 3 a 7 años en cuartiles.

En este apartado hemos observado una distribución de muestra bastante homogénea entre cuartiles y se han encontrado dificultades en todos los ámbitos excepto en la salud general y las competencias.

Si tenemos en cuenta los resultados obtenidos en ambas versiones, podemos observar como los resultados entre los máximos y los mínimos son equiparables, si tenemos en cuenta que la versión de menores de 3 años contiene 34 ítems y la de mayores de 3 años 39 ítems. Además la distribución de la muestra en los cuartiles es bastante homogénea.

5.2 IVI-C

Este apartado se ha publicado en la revista JFO Open Ophthalmology en Junio del 2024⁷⁹.

La prueba IVI-C está diseñada para ser utilizada en grupos focales para que los niños puedan responder las preguntas por sí mismos y sin ayuda de sus padres/tutores/profesionales del cuidado ocular. Además, los ítems evalúan diferentes situaciones de la vida diaria que el niño puede tener dificultades para realizar, lo que ofrece una visión global y detallada de los diferentes aspectos medidos⁷⁴.

Sin embargo, la prueba IVI-C fue diseñada en inglés y validada para inglés y otros idiomas, pero no para el español. Es por esta razón que los autores del presente artículo entendieron que traducir y adaptar el IVI-C al español sería de gran ayuda para un gran número de personas en la comunidad de habla hispana. Esta adaptación transcultural también permitiría a los profesionales del cuidado ocular evaluar la calidad de vida relacionada con la discapacidad visual en un grupo de población joven, permitiendo a los proveedores de atención médica medir las repercusiones físicas y emocionales de esta condición⁸⁰.

5.2.1 Traducción

El cuestionario IVI-C fue traducido y adaptado culturalmente para pacientes de habla hispana castellana siguiendo los estándares publicados en PedsQL y por otros autores^{81,82}. Estas directrices requirieron dos traducciones diferentes del inglés al español por dos bilingües. Los dos traductores trabajaron independientemente y sus documentos fueron sintetizados por un tercer bilingüe que creó una traducción final. Esta versión en español fue retraducida por dos bilingües que nuevamente trabajaron por su cuenta. Las dos retraducciones fueron sintetizadas en una traducción final al inglés por otro traductor. Este documento final en inglés fue enviado al Centro de Investigación Ocular de Australia, organización que posee la propiedad intelectual del IVI-C. Recibimos autorización para enviar la versión final del instrumento a los autores originales, quienes revisaron nuestra propuesta y la aprobaron. Luego, un traductor diferente tradujo la versión aprobada al español lo más literalmente posible. Esta versión final fue enviada por correo electrónico a 5 pacientes para evaluar si se entendía correctamente, y si la traducción y adaptación cultural presentaban algún problema⁸³. Estos pacientes

respondieron la prueba dos veces con un intervalo de al menos dos meses para asegurarse que las segundas respuestas no estuvieran influenciadas por las primeras.

5.2.2 Sujetos

Los pacientes fueron reclutados en el Hospital Sant Joan de Déu en Barcelona, España, con los siguientes criterios de inclusión: edad entre 8 y 18 años, capacidad para hablar castellano y sin otras enfermedades físicas o sensoriales como sordera, paraplejía o discapacidad de aprendizaje severa. La edad mínima se fijó en 8 años para asegurar que los participantes pudieran proporcionar opiniones consistentes sobre su calidad de vida^{84,85}. Cuando los pacientes necesitaban aclaraciones sobre ítems particulares en la prueba, podían recibir apoyo familiar/tutor.

Durante el primer semestre de 2020, a todos los pacientes con cualquier patología ocular y disminución de la AV que se presentaron al servicio de oftalmología en el Hospital Sant Joan de Déu se les ofreció la posibilidad de participar en este estudio siempre que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos. Primero incluimos a 142 pacientes (ningún paciente al que se le propuso participar se negó a colaborar en el estudio). Sin embargo, hubo 36 pacientes que no respondieron la segunda vez y 5 pacientes que respondieron tres veces o más. Estos 41 pacientes fueron excluidos de la muestra, dejando un total de 101 participantes reclutados. Estos pacientes tenían una edad media de 11.8 años (rango 8-18 años) (SD 3.2). De ellos, 53 (52.5%) eran varones. La AV media para el ojo derecho fue de 0.14 LogMar y 0.11 LogMar para el ojo izquierdo. Hubo 3 pacientes con solo 1 ojo con visión debido a alteraciones anatómicas en el ojo contralateral.

5.2.3 Resultados

Inicialmente, se obtuvieron 258 pruebas en línea con 25 preguntas. 24 preguntas evaluaron el impacto de las discapacidades visuales en la calidad de vida, mientras que se introdujo una pregunta adicional para verificar que los pacientes entendieran completamente lo que debían responder. Se excluyeron todas las pruebas con respuestas inválidas (indicando "no por otras razones") y todas aquellas que estaban duplicadas (dos registros iguales asociados con la misma dirección de correo electrónico). También eliminamos las primeras pruebas enviadas por los 36 pacientes que no respondieron la segunda vez. Después de este proceso, 202 pruebas respondidas por 101 pacientes estuvieron disponibles para el análisis.

5.2.4 Análisis estadístico

El software estadístico SPSS 19.0 (Armonk NY: IBM Corp.) se utilizó para realizar los cálculos y el nivel de significancia se estableció en un valor de confianza del 95%, es decir para valores de $p < 0,05$.

5.2.5 Estadísticas descriptivas

La tabla 4 muestra las estadísticas descriptivas de los 24 ítems del cuestionario IVI-C original. Para realizar el análisis de reducción de ítems, se agruparon las tres categorías que reflejan la peor condición de salud. La categorización propuesta por los autores originales Gillian M. Cochrane et al. agrupa las categorías extremas a sus categorías adyacentes (Nunca y Casi nunca; Siempre y Casi siempre)⁷⁴. En un intento de seguir la propuesta de los autores originales lo más cerca posible, tratamos de replicar esta categorización. Sin embargo, fue descartada debido al número de ítems que tuvieron un mal ajuste (es decir, ítems que llevaron a un peor ajuste del modelo). Esto se debió al hecho de que en muchos casos encontramos categorías con menos de cinco individuos (un total de 12 ítems tenían menos de cinco individuos). Por lo tanto, la categorización original de las opciones de respuesta no pudo ser replicada porque había opciones de respuesta seleccionadas por muy pocas personas. Como resultado, hubo que agrupar las categorías de respuesta para que cada ítem tuviera un N suficiente en cada categoría de análisis de Rasch.

	Nunca <i>Never</i>	Casi nunca <i>Almost never</i>	Algunas veces <i>Sometimes</i>	Casi siempre <i>Almost always</i>	Siempre <i>Always</i>	No por otras razones <i>No, for other reasons</i>
1- ¿Te resulta complicado bajar escaleras o bajar la acera? <i>1- Do you find it difficult to go down stairs or the sidewalk?</i>	76 (75.2%)	8 (7.9%)	14 (13.9%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)
*2- ¿Te sientes suficientemente seguro como para ir solo al colegio? <i>*2- Do you feel safe enough to go to school alone?</i>	9 (8.9%)	1 (1.0%)	7 (6.9%)	12 (11.9%)	52 (51.5%)	20 (19.8%)
*3- ¿Te sientes suficientemente seguro como para utilizar el transporte público (autobús, tren, ferry) tú solo? <i>*3- Do you feel safe enough to use public transport (bus, train, ferry) by yourself?</i>	11 (10.9%)	4 (4.0%)	10 (9.9%)	14 (13.9%)	25 (24.8%)	37 (36.6%)
4- ¿Te sientes suficientemente seguro en sitios que no conoces? <i>4- Do you feel safe enough in places you don't know?</i>	9 (8.9%)	11 (10.9%)	27 (26.7%)	31 (30.7%)	16 (15.8%)	7 (6.9%)
*5- ¿Te sientes suficientemente seguro como para desplazarte por sitios que no conoces durante el día? <i>*5- Do you feel safe enough to move around places you don't know during the day?</i>	5 (5.0%)	10 (9.9%)	25 (24.8%)	23 (22.8%)	26 (25.7%)	12 (11.9%)
*6- ¿Te sientes suficientemente seguro como para desplazarte por sitios que no conoces durante la noche? <i>*6- Do you feel safe enough to move around places you don't know at night?</i>	31 (30.7%)	16 (15.8%)	19 (18.8%)	16 (15.8%)	7 (6.9%)	12 (11.9%)
7- ¿Puedes encontrar a tus amigos en el patio durante la comida y en el recreo? <i>7- Can you find your friends in the yard at lunch and at recess?</i>	2 (2.0%)	0 (0.0%)	5 (5.0%)	20 (19.8%)	73 (72.3%)	1 (1.0%)

8- Cuando estás en una sala, ¿puedes reconocer a la gente que conoces antes de que te hablen? 8- <i>When you are in a room, can you recognize the people you know before they talk to you?</i>	0 (0.0%)	2 (2.0%)	6 (5.9%)	16 (15.8%)	77 (76.2%)	0 (0.0%)
9- ¿Puedes participar en juegos o deportes con tus amigos? 9- <i>Can you participate in games or sports with your friends?</i>	3 (3.0%)	2 (2.0%)	11 (10.9%)	15 (14.9%)	67 (66.3%)	3 (3.0%)
10- ¿Puedes realizar actividades no deportivas (como participar en grupos sociales)? 10- <i>Can you do non-sports activities (such as participating in social groups)?</i>	2 (2.0%)	2 (2.0%)	12 (11.9%)	18 (17.8%)	64 (63.4%)	3 (3.0%)
*11- ¿Alguna vez tu visión te ha impedido hacer cosas que deseas hacer? *11- <i>Has your vision ever stopped you from doing things you want to do?</i>	68 (67.3%)	11 (10.9%)	19 (18.8%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
12- ¿Los otros estudiantes te ayudan cuando les pides ayuda? 12- <i>Do the other students help you when you ask them for help?</i>	1 (1.0%)	1 (1.0%)	21 (20.8%)	30 (29.7%)	40 (39.6%)	8 (7.9%)
13- ¿Te ayudan los otros estudiantes a unirse a sus actividades? 13- <i>Do the other students help you join their activities?</i>	9 (8.9%)	6 (5.9%)	12 (11.9%)	31 (30.7%)	38 (37.6%)	5 (5.0%)
*14- ¿Te resulta difícil unirse a las actividades que realizan los otros estudiantes? *14- <i>Do you find it difficult to join the activities carried out by the other students?</i>	45 (44.6%)	24 (23.8%)	23 (22.8%)	5 (5.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)
15- ¿Te sientes frustrado? 15- <i>Are you frustrated?</i>	37 (36.6%)	30 (29.7%)	23 (22.8%)	4 (4.0%)	6 (5.9%)	1 (1.0%)
16- ¿Entienden los otros estudiantes tus necesidades especiales? 16- <i>Do the other students understand your special needs?</i>	4 (4.0%)	4 (4.0%)	22 (21.8%)	19 (18.8%)	20 (19.8%)	32 (31.7%)
17- ¿Entienden los profesores tus necesidades especiales? 17- <i>Do teachers understand your special needs?</i>	5 (5.0%)	2 (2.0%)	7 (6.9%)	24 (23.8%)	38 (37.6%)	25 (24.8%)
18- En clase, ¿recibes toda la información que reciben los otros estudiantes? 18- <i>In class, do you receive all the information that the other students receive?</i>	1 (1.0%)	2 (2.0%)	10 (9.9%)	16 (15.8%)	71 (70.3%)	1 (1.0%)
19- ¿Recibes toda la información al mismo tiempo que el resto de los estudiantes? 19- <i>Do you receive all the information at the same time as the rest of the students?</i>	2 (2.0%)	2 (2.0%)	9 (8.9%)	24 (23.8%)	63 (62.4%)	1 (1.0%)
20- ¿Tienes suficiente tiempo en el colegio para completar el trabajo que te ponen los profesores? 20- <i>Do you have enough time at school to complete the work that the teachers give you?</i>	4 (4.0%)	4 (4.0%)	26 (25.7%)	38 (37.6%)	29 (28.7%)	0 (0.0%)
21- Cuando estás en clase, ¿te sientes suficientemente cómodo pidiendo ayuda cuando la necesitas? 21- <i>When you are in class, do you feel comfortable asking for help when you need it?</i>	2 (2.0%)	2 (2.0%)	19 (18.8%)	31 (30.7%)	43 (42.6%)	4 (4.0%)
22- Cuando pides ayuda, ¿entiende la gente cuánta ayuda necesitas? 22- <i>When you ask for help, does the person understand how much help you need?</i>	5 (5.0%)	5 (5.0%)	14 (13.9%)	37 (36.6%)	32 (31.7%)	8 (7.9%)

22- <i>When you ask for help, do people understand how much help you need?</i>						
23- ¿Te dice la gente que no puedes hacer cosas que quieres hacer? 23- <i>Do people tell you that you can't do things you want to do?</i>	54 (53.5%)	18 (17.8%)	22 (21.8%)	2 (2.0%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)
24- ¿Te impide la gente hacer cosas que quieres hacer? 24- <i>Do people prevent you from doing things you want to do?</i>	56 (55.4%)	21 (20.8%)	18 (17.8%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)

Tabla 4: Frecuencia de los ítems. Los colores indican las categorías que se agruparon para realizar los análisis (análisis factorial exploratorio, análisis de Rasch y análisis factorial confirmatorio). Los ítems fueron recodificados en tres categorías: naranja (categoría "0" - peor estado de salud); verde (categoría "1" - estado de salud intermedio), y azul (categoría "2" - mejor estado de salud). La categoría "no por otras razones" se considera perdida)

5.2.6 Análisis factorial exploratorio

Para estudiar la unidimensionalidad del IVI-C, es decir, si tenía una dimensión como afirmaron los autores originales, se realizaron varias pruebas de análisis factorial exploratorio. Se realizaron tres análisis factoriales exploratorios para 1, 2 y 3 dimensiones para corroborar si existían varias dimensiones o si era una escala unidimensional. Esto se estimó utilizando el método de máxima verosimilitud con rotación Oblimin no ortogonal y matriz de correlaciones policóricas. Después de realizar las pruebas, elegimos el modelo de un factor (unidimensional) porque, aunque la variabilidad explicada aumenta al agregar más factores, la bondad de ajuste empeora (tabla 5). En cualquier caso, aunque el ajuste del modelo no alcanza todos los parámetros ideales, sí sirve para evaluar la unidimensionalidad porque indica que el mejor modelo es el unidimensional. La tabla 6 muestra los pesos factoriales en el modelo unidimensional, que miden el efecto del ítem sobre el factor. Para interpretar esta tabla, debe tenerse en cuenta que cuanto mayores sean los pesos, mayor será su efecto.

	Goal values	1 dimension	2 dimensions	3 dimensions
Explained variability	The higher the value, the higher explained variance	33,0%	46,0% (28% + 18%)	53,0% (23% + 20% + 11%)
	RMSEA < 0,08	0,645 (95% IC: 0,638 – 0,659)	0,665 (95% IC: 0,658 – 0,680)	0,692 (95% IC: 0,684 – 0,707)
Item complexity average	The lower the value, the more the indicator improves	1	1,3	1,7

Tabla 5. Comparación de la variabilidad explicada y de los indicadores de bondad de ajuste en los tres AFE realizados.

	F1
1- ¿Te resulta complicado bajar escaleras o bajar la acera? <i>1- Do you find it difficult to go down stairs or the sidewalk?</i>	0,74
2- ¿Te sientes suficientemente seguro como para ir solo al colegio? <i>2- Do you feel safe enough to go to school alone?</i>	0,24
3- ¿Te sientes suficientemente seguro como para utilizar el transporte público (autobús, tren, ferry) tú solo? <i>3- Do you feel safe enough to use public transport (bus, train, ferry) by yourself?</i>	0,29
4- ¿Te sientes suficientemente seguro en sitios que no conoces? <i>4- Do you feel safe enough in places you don't know?</i>	0,57
5- ¿Te sientes suficientemente seguro como para desplazarte por sitios que no conoces durante el día? <i>5- Do you feel safe enough to move around places you don't know during the day?</i>	0,46
6- ¿Te sientes suficientemente seguro como para desplazarte por sitios que no conoces durante la noche? <i>6- Do you feel safe enough to move around places you don't know at night?</i>	0,31
7- ¿Puedes encontrar a tus amigos en el patio durante la comida y en el recreo? <i>7- Can you find your friends in the yard at lunch and at recess?</i>	0,46
8- Cuando estás en una sala, ¿puedes reconocer a la gente que conoces antes de que te hablen? <i>8- When you are in a room, can you recognize the people you know before they talk to you?</i>	0,60
9- ¿Puedes participar en juegos o deportes con tus amigos? <i>9- Can you participate in games or sports with your friends?</i>	0,69
10- ¿Puedes realizar actividades no deportivas (como participar en grupos sociales)? <i>10- Can you do non-sports activities (such as participating in social groups)?</i>	0,74
11- ¿Alguna vez tu visión te ha impedido hacer cosas que deseas hacer? <i>11- Has your vision ever stopped you from doing things you want to do?</i>	0,33
12- ¿Los otros estudiantes te ayudan cuando les pides ayuda? <i>12- Do the other students help you when you ask them for help?</i>	0,64
13- ¿Te ayudan los otros estudiantes a unirse a sus actividades? <i>13- Do the other students help you join their activities?</i>	0,61

14- ¿Te resulta difícil unirse a las actividades que realizan los otros estudiantes? <i>14- Do you find it difficult to join the activities carried out by the other students?</i>	0,83
15- ¿Te sientes frustrado? <i>15- Are you frustrated?</i>	0,60
16- ¿Entienden los otros estudiantes tus necesidades especiales? <i>16- Do the other students understand your special needs?</i>	0,62
17- ¿Entienden los profesores tus necesidades especiales? <i>17- Do teachers understand your special needs?</i>	0,44
18- En clase, ¿recibes toda la información que reciben los otros estudiantes? <i>18- In class, do you receive all the information that the other students receive?</i>	0,73
19- ¿Recibes toda la información al mismo tiempo que el resto de los estudiantes? <i>19- Do you receive all the information at the same time as the rest of the students?</i>	0,60
20- ¿Tienes suficiente tiempo en el colegio para completar el trabajo que te ponen los profesores? <i>20- Do you have enough time at school to complete the work that the teachers give you?</i>	0,48
21- Cuando estás en clase, ¿te sientes suficientemente cómodo pidiendo ayuda cuando la necesitas? <i>21- When you are in class, do you feel comfortable asking for help when you need it?</i>	0,50
22- Cuando pides ayuda, ¿entiende la gente cuánta ayuda necesitas? <i>22- When you ask for help, do people understand how much help you need?</i>	0,60
23- ¿Te dice la gente que no puedes hacer cosas que quieres hacer? <i>23- Do people tell you that you can't do things you want to do?</i>	0,68
24- ¿Te impide la gente hacer cosas que quieres hacer? <i>24- Do people prevent you from doing things you want to do?</i>	0,55

Tabla 6. Pesos de los ítems con sus factores.

5.2.7 Análisis de Rasch para la reducción de ítems

Se realizó un primer análisis de Rasch agrupando las categorías como propusieron los autores originales (0 0 1 2 2). Sin embargo, varios ítems tuvieron un mal ajuste con el modelo original. Cuando probamos este modelo, varios ítems tuvieron que ser eliminados, por lo que decidimos descartarlos porque no se ajustaban al modelo. También probamos el modelo propuesto por los autores de la versión india⁸⁶, pero tampoco encontramos un buen ajuste. Luego, recategorizamos los ítems agrupando las tres categorías que reflejan la peor condición de salud (0 0 0 1 2). Este fue el modelo con el mejor ajuste. En un primer análisis de Rasch para explorar el ajuste del ítem, se obtuvo un valor de confiabilidad de 0.86. Esto indica un buen ajuste del modelo, lo que significa que el cuestionario es útil para identificar las tres categorías de condición de salud: mala, intermedia y buena. Sin embargo, el análisis de residuos reveló que seis ítems (2, 3, 5, 6, 11 y 14) no se ajustaban de manera significativa. Luego se preparó un nuevo modelo excluyendo estos ítems. El nuevo modelo tuvo una confiabilidad de 0.85, lo que indica un buen ajuste al modelo. Todos los ítems tuvieron residuos por debajo de 2.5, lo que indicó que no había un mal ajuste significativo (tabla 7). Por eso recomendamos el modelo de 3 categorías propuesto (0 0 0 1 2) excluyendo los ítems 2, 3, 5, 6, 11 y 14 y, en consecuencia, una versión en español del instrumento con un total de 18 ítems.

	Original model replicate	Final model (excluding 6 items)	Desired values	Original model (Cochrane et al., 2011)	Indian model (Gothwal VK et al., 2013)
N Items	24	18	--	24	17
N items with a poor fit	6	0	0	0	2
Reliability - PSR	0.86	0.85	> 0.8	0.85	0.81
Mean item location (logits)	-0.50	-0.65	0	-0.02	0
Person mean (logits)	-0.01	-0.01	0	-0.08	0.76

Tabla 7: parámetros de bondad de ajuste de los dos modelos de Rasch realizados con los datos del estudio (modelo original replicado y modelo final excluyendo 6 ítems en columna 1 y 2). La fiabilidad, la calibración de los ítems (dificultad de los ítems) y la media de la persona (capacidad de esa persona) se evaluaron replicando los indicadores de la tabla 3 de Gothwal VK et al. (2013). La tercera columna muestra los valores deseados. Las columnas 4 y 5 muestran los resultados publicados previamente (Cochrane et al., 2011; Gotwal VK et al., 2013).

5.2.8 Dificultad del ítem

La dificultad del ítem (ubicación del ítem) se centra alrededor de cero. Por lo tanto, los puntajes negativos indican menor dificultad del ítem, mientras que los puntajes positivos señalan una mayor dificultad del ítem. La dificultad media del ítem fue de -0.65 (tabla 7), lo que sugiere que la dificultad de los ítems fue menor que el nivel de dificultad requerido.

	Difficulty (Location measures (logit)) (SE)	Item Fit residuals	Missing data (%)
4- ¿Te sientes suficientemente seguro en sitios que no conoces? <i>4- Do you feel safe enough in places you don't know?</i>	0,70 (0,16)	-0,004	6,9%
16- ¿Entienden los otros estudiantes tus necesidades especiales? <i>16- Do the other students understand your special needs?</i>	0,16 (0,17)	0,013	31,7%
20- ¿Tienes suficiente tiempo en el colegio para completar el trabajo que te ponen los profesores? <i>20- Do you have enough time at school to complete the work that the teachers give you?</i>	0,09 (0,14)	0,003	0,0%

15- ¿Te sientes frustrado? <i>15- Are you frustrated?</i>	-0,07 (0,14)	0,007	1,0%
22- Cuando pides ayuda, ¿entiende la gente cuánta ayuda necesitas? <i>22- When you ask for help, do people understand how much help you need?</i>	-0,27 (0,15)	0,013	7,9%
13- ¿Te ayudan los otros estudiantes a unirse a sus actividades? <i>13- Do the other students help you join their activities?</i>	-0,28 (0,15)	0,010	5,0%
21- Cuando estás en clase, ¿te sientes suficientemente cómodo pidiendo ayuda cuando la necesitas? <i>21- When you are in class, do you feel comfortable asking for help when you need it?</i>	-0,45 (0,15)	0,010	4,0%
12- ¿Los otros estudiantes te ayudan cuando les pides ayuda? <i>12- Do the other students help you when you ask them for help?</i>	-0,46 (0,15)	0,013	7,9%
23- ¿Te dice la gente que no puedes hacer cosas que quieres hacer? <i>23- Do people tell you that you can't do things you want to do?</i>	-0,59 (0,15)	0,009	2,0%
24- ¿Te impide la gente hacer cosas que quieres hacer? <i>24- Do people prevent you from doing things you want to do?</i>	-0,77 (0,15)	0,010	2,0%
17- ¿Entienden los profesores tus necesidades especiales? <i>17- Do teachers understand your special needs?</i>	-0,91 (0,17)	0,020	24,8%
10- ¿Puedes realizar actividades no deportivas (como participar en grupos sociales)? <i>10- Can you do non-sports activities (such as participating in social groups)?</i>	-1,09 (0,17)	0,010	3,0%
19- ¿Recibes toda la información al mismo tiempo que el resto de los estudiantes? <i>19- Do you receive all the information at the same time as the rest of the students?</i>	-1,12 (0,17)	0,010	1,0%
9- ¿Puedes participar en juegos o deportes con tus amigos? <i>9- Can you participate in games or sports with your friends?</i>	-1,20 (0,17)	0,010	3,0%
1- ¿Te resulta complicado bajar escaleras o bajar la acera?	-1,34 (0,17)	0,011	0,0%

<i>1- Do you find it difficult to go down stairs or the sidewalk?</i>			
18- En clase, ¿recibes toda la información que reciben los otros estudiantes? <i>18- In class, do you receive all the information that the other students receive?</i>	-1,40 (0,18)	0,011	1,0%
7- ¿Puedes encontrar a tus amigos en el patio durante la comida y en el recreo? <i>7- Can you find your friends in the yard at lunch and at recess?</i>	-1,59 (0,19)	0,009	1,0%
8- Cuando estás en una sala, ¿puedes reconocer a la gente que conoces antes de que te hablen? <i>8- When you are in a room, can you recognize the people you know before they talk to you?</i>	-1,71 (0,19)	0,011	0,0%

Tabla 8. Dificultad de los ítems en orden descendente (de mayor a menor dificultad).

Además, la tabla 8 muestra el nivel de dificultad para cada ítem individual. Por ejemplo, los ítems 4, 16 y 20 plantean la mayor dificultad. Por el contrario, los ítems 7 y 8 son aquellos con menor nivel de dificultad. La media de la persona está asociada con la habilidad necesaria para que una persona responda al ítem. También está centrada alrededor de cero, con puntajes negativos que indican baja habilidad y puntajes positivos que indican que se necesita una mayor habilidad.

El mapa de escalado ítem-persona (figura 1) muestra que los ítems no están orientados hacia participantes con una gran habilidad para responder al ítem. En otras palabras, muestra la medida en que cada ítem resulta difícil y cuánta habilidad necesitan los participantes para responder. Dentro de cada ítem, las categorías están distribuidas en niveles de dificultad, siendo la categoría 0 el valor de referencia. La figura 1 muestra que los participantes necesitan más habilidad para responder a las categorías con mayores niveles de dificultad.

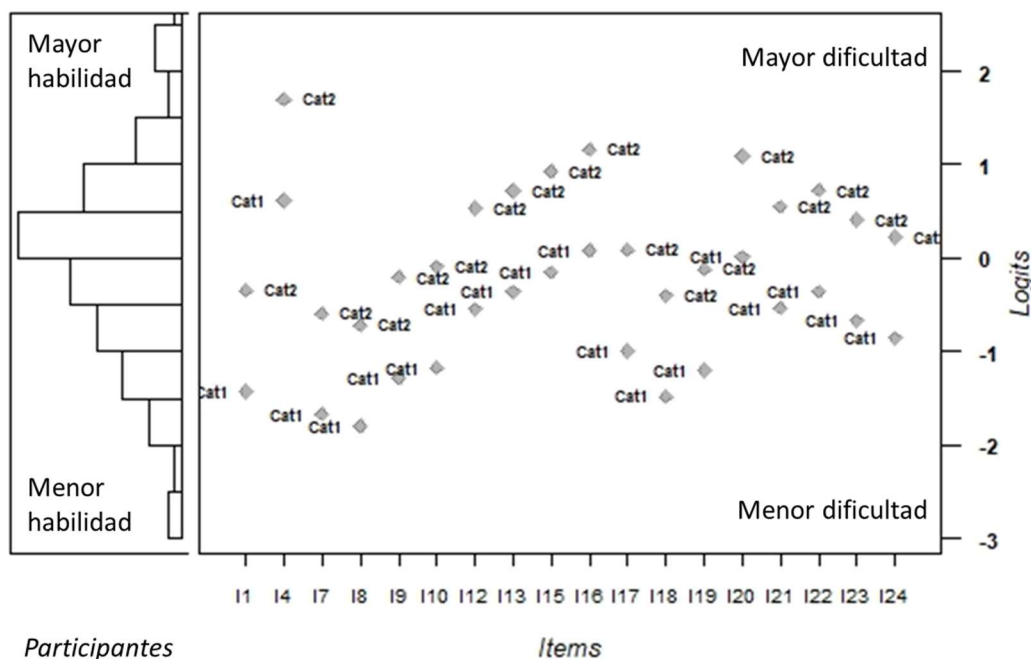


Figura 1. Mapa de escalado ítem-persona. Muestra los niveles de capacidad y dificultad de las distintas categorías de cada ítem. Para cada ítem se incluyen tres categorías: columna 0 (peor estado de salud), 1 (estado de salud intermedio) y 2 (mejor estado de salud). Las categorías de respuesta ilustran el aumento del nivel de dificultad del ítem, que requiere una mayor habilidad por parte del participante. La categoría de referencia (0) indica el menor nivel de dificultad del ítem y que el individuo requiere la menor habilidad para responder a esa categoría, lo que indica un mayor impacto en la calidad de vida. La categoría 2 indica el mayor nivel de dificultad del ítem, que requiere una mayor habilidad por parte del participante.

5.2.9 Análisis factorial confirmatorio

Después de reducir el instrumento a 18 ítems, se realizó un análisis factorial confirmatorio para asegurarse de que la estructura o modelo se mantuviera. La figura 2 muestra los pesos estandarizados de cada ítem con el factor global obtenido a través del análisis factorial confirmatorio, que puede interpretarse como la correlación del ítem con el factor (valores en el círculo alrededor del puntaje global. Por ejemplo, 0.56 para el ítem 1. Los valores fuera de

los cuadrados que identifican los ítems son los residuos del modelo después de tener en cuenta el factor (por ejemplo, 0.69 para el ítem 1). La escala de grises utilizada para escribir los residuos indica su magnitud. Los residuos con los valores más bajos están escritos en gris más claro. El peso del ítem explica la varianza que se transfiere al modelo desde ese ítem, mientras que el residuo indica la varianza no explicada. Por lo tanto, se desearían pesos estandarizados altos y residuos bajos.

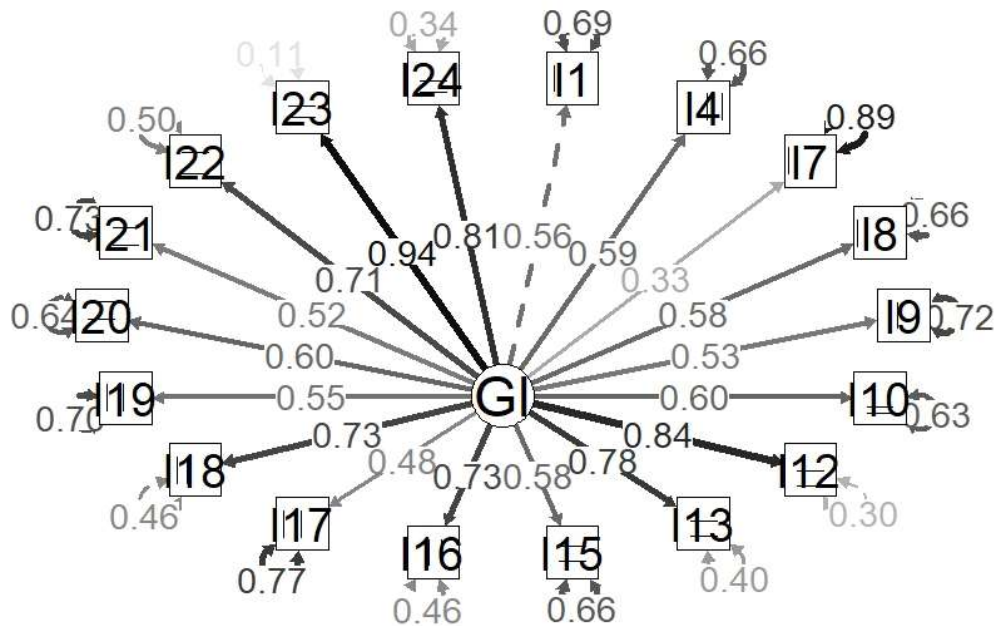


Figura 2. Pesos estandarizados obtenidos con el análisis factorial confirmatorio.

La tabla 9 muestra la bondad de ajuste para el modelo. Una columna indica el valor real, mientras que la columna adyacente indica el valor mínimo requerido. Como se muestra en la tabla 9 el error cuadrático medio de aproximación (RMSEA) está ligeramente por encima de los valores deseados, mientras que el residuo cuadrático medio estandarizado (SRMR) está más alejado del valor deseado. El resto de los parámetros indican un buen ajuste. Sin embargo, dado que el SRMR no es el indicador más adecuado y el índice de ajuste comparativo (CFI) y el índice tucker-lewis (TLI) muestran un buen ajuste, el modelo podría considerarse válido.

	Real value	Desired value
RMSEA	0.091 (95% IC: 0.062 – 0.117)	< 0.08
SRMR	0.162	< 0.08
CFI	0.963	> 0.95
TLI	0.958	> 0.95
Chis-square p-value	< 0.001	< 0.05

Tabla 9. Bondad de ajuste del modelo.

5.2.10 Estudio de las propiedades psicométricas del instrumento

La tabla 10 muestra las propiedades métricas del instrumento que se estudiaron. Para estimar el puntaje global, se sumaron los puntajes individuales de cada ítem y, si tenía más del 50% de los valores faltantes, no se calculó el puntaje global. Para tratar los valores faltantes, se estimó la media del resto de los ítems.

Primero se realizaron estadísticas descriptivas para el puntaje global del instrumento, incluyendo los rangos teóricos y observados, la media y la desviación estándar, el porcentaje de valores faltantes y los efectos de techo y suelo. Las características evaluadas fueron las siguientes: consistencia interna (alfa de Cronbach y coeficiente de división de Guttman) y replicabilidad (coeficiente de correlación intraclase y cambio medio).

Para estimar el cambio medio, se tuvo en cuenta la diferencia entre la primera y la segunda evaluación de la salud. Un puntaje negativo significa un empeoramiento de la condición de salud y un puntaje positivo indica una mejora. Dado que encontramos una gran variabilidad en el tiempo transcurrido entre las dos evaluaciones, siempre que en todos los casos fuera más de 10 días, el tiempo entre las dos evaluaciones se incluyó en la tabla a continuación (en días) junto con el rango y los cuartiles. Los resultados revelan que no hay efectos de techo o suelo, lo que significa que ningún paciente tenía las mejores o peores condiciones de salud posibles. El alfa de Cronbach es 0.87 y el coeficiente de división de Guttman es igual a 0.81, ambos reflejan una buena consistencia interna y, por lo tanto, una buena confiabilidad del instrumento. En términos de replicabilidad, el valor de 0.887 se considera adecuado. El cambio medio entre la primera y la segunda evaluación no es significativo, lo que sugiere que no hay un cambio relevante en los puntajes del instrumento. Sin embargo, cabe mencionar que hay una gran variabilidad en el tiempo transcurrido entre la primera y la segunda evaluación,

que varió entre 22 y 546 días, con un promedio de 265 días. La mediana es de 229.5 días, con un rango intercuartílico de 108 a 402.5 días.

	Values (18-item model)	Significance
n	101	
Theoretical range	0 – 36	
Observed range	2,12 – 36	
Global score mean (Standard deviation)	23,5 (8,1)	
Missing values- items without a response	0%	
Floor effect	0%	
Ceiling effect	0%	
Cronbach alpha	0,871	
Guttman split-half coefficient	0,810	
intraclass correlation coefficient (ICC)	0,887	
mean change (n = 56)	0,13 (5,24)	P - value = 0,848
Time between assessments (days)		
Mean (Standard deviation)	264,5 (164,9)	
Minimum – Maximum	22 – 546	
Median [IQ1 – IQ3]	236,5 [116 – 423,5]	

Tabla 10. Propiedades métricas del instrumento final. El efecto mínimo es el porcentaje de pacientes que tienen una puntuación global de cero (peor estado de salud). El efecto techo es el porcentaje de pacientes que obtienen una puntuación global de 36 (mejor estado de salud). El alfa de Cronbach y el coeficiente de división de Guttman permiten evaluar la consistencia interna del instrumento. El coeficiente de correlación interclase permite medir la replicabilidad del instrumento. El cambio medio se ha calculado restando las puntuaciones de la primera y la segunda evaluación.

5.2.11 Discusión

Este estudio ha demostrado que la versión en español de la prueba IVI-C es un instrumento adecuado para medir la calidad de vida en niños en edad escolar en poblaciones de habla hispana. Los resultados son muy buenos en términos de consistencia interna de la escala. En

cuanto a la reproducibilidad, se obtuvo un valor adecuado, así como para la consistencia de la correlación intraclase, que puede clasificarse como buena. Además, se ha demostrado que se puede utilizar una versión simplificada de la prueba IVI-C en español para realizar evaluaciones de calidad de vida de manera más fácil/rápida que con la prueba original⁸⁷. Sin embargo, el estudio tuvo algunas limitaciones que vale la pena señalar. En primer lugar, los sujetos fueron reclutados únicamente en el Hospital Sant Joan de Déu, por lo que, a pesar de que se buscó la representación de todo el territorio español, la mayoría de los participantes vivían en Cataluña. Si se hubiera dispuesto de una muestra más distribuida, se habrían obtenido resultados más representativos, ya que los estilos de vida pueden cambiar en diferentes regiones de España. En segundo lugar, se obtuvieron un total de 202 respuestas válidas para realizar los análisis estadísticos. Una muestra más grande habría proporcionado una mayor consistencia. En tercer lugar, los ítems que se eliminaron del test original se excluyeron debido a malos resultados, probablemente porque no tomaron en cuenta la edad del paciente. Por lo tanto, se hizo difícil incluir estos ítems en nuestro estudio⁷⁵. En cuarto lugar, el hecho de que esto se hiciera a través de un cuestionario en línea distribuido por correo electrónico dificultó el control del tiempo transcurrido entre las respuestas del cuestionario y, como consecuencia, para algunos participantes, el lapso entre la primera y la segunda respuesta al cuestionario fue superior a 8 semanas.

En comparación con la prueba original de Cochrane et al.⁸⁸ y la versión de Gothwal et al.⁸⁹, nuestra versión reducida presenta resultados similares, siendo la versión en español más fácil de responder que la versión india y la original. Por otro lado, en cuanto a la habilidad para responder, nuestra prueba mostró buenos resultados, muy similares a los de la prueba original, en comparación con la prueba de Gothwal, que requiere una gran habilidad para responder. Y finalmente, se necesitan más estudios para investigar si es posible medir aspectos específicos de la calidad de vida para diseñar e implementar programas de intervención.

En cuanto a las fortalezas, cabe señalar que este estudio permite comenzar a usar una herramienta en España que ya se ha utilizado en otros países como India, Australia, Malawi, Fiji y Estados Unidos^{74,89}. Esta validación es un primer paso hacia el uso de la prueba en todas las comunidades de habla hispana.

La prueba IVI-C mide el efecto de la discapacidad visual en la vida diaria de los niños de 8 a 18 años. Además, permitirá reunir más información sobre este grupo de pacientes. Por ejemplo, incluir la prueba IVI-C en los exámenes de rutina permitiría obtener y utilizar información sobre el rendimiento y la calidad de vida del paciente que no proporciona el valor de la AV⁸⁰.

Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que la versión en español del IVI-C es una herramienta válida que evalúa la calidad de vida específica a través de la visión, adecuada para niños de 8 a 18 años que no tienen discapacidades adicionales. Evalúa una variedad de aspectos que permiten que un paciente sea tratado individualmente por un equipo interdisciplinario de profesionales. Por lo tanto, puede utilizarse junto con otras herramientas para abordar aspectos específicos. Este cuestionario traducido hace una contribución importante porque amplía el conjunto de instrumentos de QoL existentes en español. Esta adición beneficiará enormemente a los departamentos de oftalmología en hospitales públicos, clínicas privadas y otros entornos de atención médica, porque mejorará la capacidad de sus equipos médicos para evaluar la participación de los jóvenes pacientes en una variedad de actividades diarias.

5.2.12 Conclusión

Podemos confirmar que la traducción, adaptación, validación y simplificación a 18 ítems que condujeron a la versión en español de la prueba IVI-C (apéndice 3) han resultado en un buen instrumento para medir el impacto de la visión en la calidad de vida de personas de 8 a 18 años.

Una vez realizada la publicación en la revista JFO Open Ophthalmology hemos realizado un análisis con la versión en español del test IVI-C. En la tabla 11 se observa una distribución homogénea de la muestra por cuartiles de los pacientes incluidos en la franja de edad de 8-18 años. Los resultados máximos fueron de 71, los mínimos de 12 y la mediana de 53,57.

Cuartil	Número de pacientes
Q1	25
Q2	25
Q3	26
Q4	25

Tabla 11: distribución en cuartiles de los pacientes entre 8 y 18 años.

6. Nódulos coroideos

Este apartado ha sido publicado en la revista Heliyon en Abril del 2024⁹⁰. El artículo fue publicado como si los nódulos coroideos no fueran un criterio diagnóstico, pero en 2021, un comité de expertos incluyó a éstos nódulos coroideos, visualizados mediante OCT con IR, como criterio diagnóstico siempre que fueran acompañados como mínimo de dos nódulos de Lisch. En este apartado figura la transcripción literal del artículo con ciertas modificaciones en la discusión y conclusión debido a esta situación.

La NF1 fue descrita por primera vez por Von recklinghausen⁹¹ en 1882. Es una enfermedad autosómica dominante con una incidencia de 1 de cada 2500-3000 recién nacidos vivos^{20,19,92}. Según lo establecido por el National Institute of Health Consensus Development Conference (NIH) es necesario cumplir como mínimo dos de los criterios clínicos explicados en el apartado de la introducción¹. A nivel ocular las alteraciones más frecuentes son los nódulos de Lisch, el glioma de vía óptica y los neurofibromas plexiformes orbitarios. En el 2000 Yasunari et al.⁹³ observaron cómo el 100% de los pacientes con NF1 que examinaron, mediante un oftalmoscopio con infrarrojo, presentaban alteraciones en la coroides, esta capa se altera en pacientes con NF1. Las lesiones observadas en la coroides son unas zonas parcheadas hiperreflectantes que no se pueden detectar mediante la autofluorescencia convencional o angiografía fluoresceínica, la angiografía con verde de indocianina nos puede ayudar a determinar si existen este tipo de lesiones en las coroides, pero al ser una prueba invasiva, no es recomendable realizarla en edad pediátrica⁹⁴. Estas lesiones tienden a ir incrementando en número a medida que el paciente crece, y suelen distribuirse siguiendo las arcadas vasculares^{95,34}. En estudios histopatológicos los nódulos coroideos que aparecen en este tipo de pacientes tienen forma ovoide y están compuestos por células hiperplásicas de Schwann, melanocitos y células ganglionares^{96,97}. Viola et al.³⁴ encuentran que la frecuencia de nódulos coroideos en pacientes pediátricos es del 71%. También Gotkas et al.⁹⁸ observan una prevalencia del 78,9% de nódulos en estos pacientes. Vagge et al.⁹⁹ encuentran nódulos coroideos en un 69,2% de los pacientes examinados, y en la revisión más extensa publicada hasta ahora, Parrozzani et al.¹⁰⁰ encuentran en un 60,5% de los pacientes pediátricos con NF1 estos nódulos en la coroides. En todos los casos las técnicas de observación utilizadas incluyen el infrarrojo.

El objetivo principal de este apartado es examinar si mediante el procesado de imagen de la retinografía no midriática DRI Triton SS-OCT (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) mediante un filtro que elimina los colores rojos, podríamos también valorar la presencia de nódulos coroideos y así poder incluir la detección de estos como criterio diagnóstico de NF1. Además

de valorar la relación de presentar nódulos coroideos y glioma de la vía óptica, y la relación de presentar nódulos coroideos y nódulos de Lisch.

6.1 Material y métodos

Se trata de un estudio caso-control, prospectivo llevado a cabo desde octubre de 2018 hasta mayo de 2021 en el hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. En este período se realiza un corte transversal y se analizan los datos de los pacientes incluidos en el estudio.

Se excluyeron todos los pacientes no colaboradores para la realización de la OCT en la zona macular, pacientes con patología ocular asociada que pudiera alterar la visualización de las capas de la retina y pacientes sin diagnóstico clínico confirmado de NF1.

Todos los pacientes y sus familias recibieron la información sobre el estudio y firmaron el consentimiento informado al aceptar su participación.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les midió la AV en escala LogMar con el test recomendado para la edad:

- Edades comprendidas entre los 6 y 36 meses se utilizó el test de Teller.
- Edades entre 3 y 4 años se utilizó el test de LEA preverbal.
- Edades de 4 a 5 años el test preverbal HOTV.
- Mayores de 5 años el test de HOTV verbal.

A continuación, se realizó un examen ocular del polo anterior por un oftalmólogo con experiencia en la detección de nódulos de Lisch, y, por último, una OCT en la zona macular con el instrumento DRI Triton SS-OCT (Topcon Corporation, Tokyo, Japan), en el que analiza la zona macular y realiza una retinografía en color del polo posterior al mismo tiempo. La misma imagen de color es procesada a través del filtro red free que ya trae instalado el propio equipo, para eliminar los rojos de las retinografía no midriática.

Todas las imágenes fueron revisadas por dos personas expertas en la detección de nódulos en la coroides, de manera ciega respecto al diagnóstico de NF1, y en el caso de presentar disparidad en la presencia o no de nódulos, fue un tercer examinador el que evaluó la presencia o no de nódulos coroideos en las imágenes de la OCT. En la imagen 6 se observa la presencia de nódulos coroideos en uno de los pacientes.

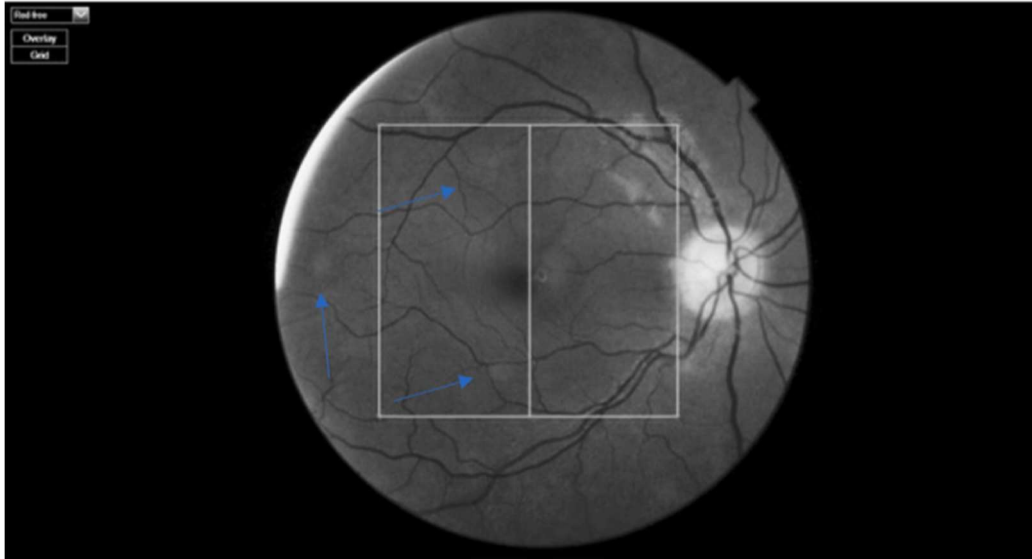


Imagen 6: presencia de nódulos coroideos a través del filtro redfree.

R version 4.3.0.: R Core Team (2023). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, se usó para realizar el estudio estadístico. Se utilizó el criterio de maximización del índice de Youden para calcular el punto de corte óptimo para la edad según la presencia de nódulos coroideos y de nódulos de Lisch.^{101,102,103}

Se ha realizado el análisis de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la NF1 en función de la aparición de nódulos coroides o Lisch.

Para evaluar la asociación entre la presencia de nódulos coroideos y la AV, y la asociación entre la presencia de OPG y la de nódulos coroideos, se usaron modelos lineales mixtos generalizados, para tener en cuenta que se dispone de medidas repetidas en un mismo individuo (una en cada ojo).¹⁰⁴

El nivel de confianza se estableció en el 95%.

6.2 Resultados

Se incluyeron 417 ojos procedentes de 210 pacientes. 3 pacientes solo tenían un ojo, porque el otro había sido enucleado, 377 ojos de 190 pacientes diagnosticados de NF1 según los criterios de NIH y 40 ojos de 20 pacientes sanos como grupo control¹⁰⁵. La edad media fue de 9,4 años (rango de 2 años -18 años), 109 (51.90%) eran varones y 101 mujeres (48.10%). La muestra y el grupo de control eran equivalentes en cuanto a edad y sexo. La AV media fue de LogMar 0.11 con una desviación estándar de 0.24. 12 ojos fueron descartados por mala calidad

en la imagen o por datos incompletos para el cálculo de los nódulos coroideos, y 9 para los de los nódulos de Lisch.

Del total de la muestra, finalmente analizamos 405 ojos: 369 pertenecían a pacientes diagnosticados de NF1, de los cuales 91 presentaban nódulos coroideos; los 36 restantes fueron ojos sin la enfermedad y sin nódulos coroideos ni de Lisch (tabla 12).

Choroidal Nodules presence	Diagnosis of NF1			Total
	Yes	No	Total	
Yes	91	0	91	
No	278	36	314	
Total	369	36	405	

Tabla 12: Presencia de nódulos coroideos vs diagnóstico de NF1.

Las edades que mejor discriminan los pacientes que tienen nódulos coroideos de los que no, fueron los 14 años, 95% CI=(9.7,18.3) (figura 3) y, en el caso de los nódulos de Lisch lo fue el 12, 95% CI=(9.1,14) (figura 4).

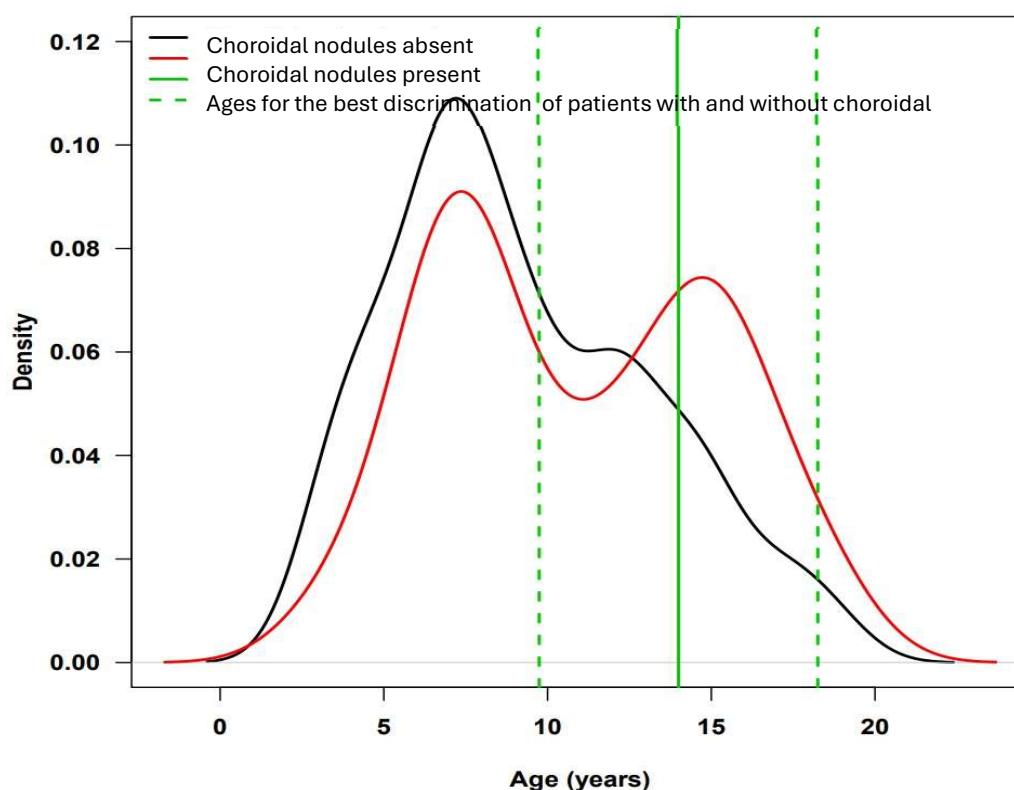


Figura 3: Gráfico de densidades con punto de corte para nódulos coroideos.

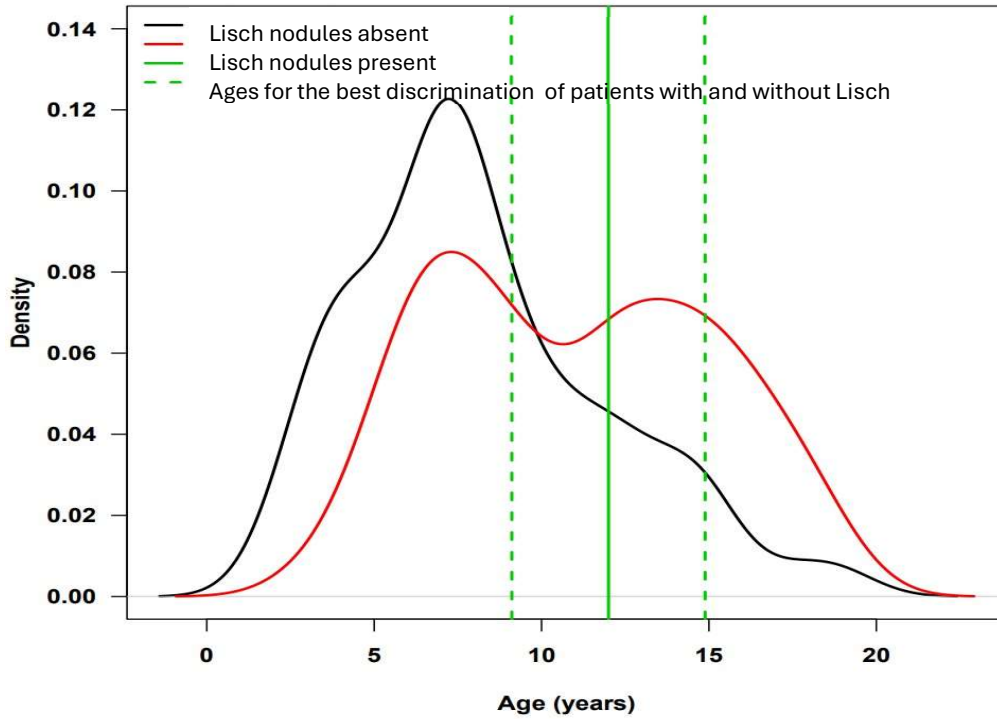


Figura 4: Densidades gráficas con punto de corte para los nódulos de Lisch.

La tabla 13 muestra los valores de sensibilidad (25%) y especificidad (100%) para nódulos coroideos visibles al observar imágenes maculares obtenidas con el instrumento Triton OCT DRI SS-OCT (Topcon Corporation, Tokio, Japón).

Choroidal nodules presence as a diagnostic test for NF1			
	Estimate	95%	CI
Sensitivity	0.25	0.20	0.29
Specificity	1.00	0.90	1.00
Pos. Pred. Val.	1.00	0.96	1.00
Neg. Pred. Val.	0.11	0.08	0.16

Table 13. Medidas de precisión para los nódulos coroideos como prueba diagnóstica para la NF1.

En cuanto a los nódulos de Lisch, la tabla 14 recoge que de los 408 ojos analizados, 368 pertenecen a pacientes con diagnóstico de NF1 y de estos, 183 tienen nódulos de Lisch y 185 no los presentaban.

Lisch Nodules Presence	Diagnosis of NF1			Total
		Yes	No	
	Yes	183	0	183
	No	185	40	225
Total	368	40	408	

Tabla 14: Presencia de nódulos de Lisch frente a diagnóstico de NF1.

La tabla 15 muestra los valores de sensibilidad (50%) y especificidad (100%) para nódulos de Lisch observados por un oftalmólogo pediátrico a través de la lámpara de hendidura.

Lisch nodules presence as a diagnostic test for NF1			
	Estimate	95%	CI
Sensitivity	0.50	0.45	0.55
Specificity	1.00	0.91	1.00
Pos. Pred. Val.	1.00	0.98	1.00
Neg. Pred. Val.	0.18	0.13	0.23

Tabla 15: Medidas de precisión de los nódulos de Lisch como prueba diagnóstica de la NF1.

La figura 5 compara los valores de agudeza visual entre los pacientes que presentan y no presentan nódulos coroideos detectables en las imágenes obtenidas con el Triton OCT. Como se observa, no existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,072$) en la AV entre ambos grupos.

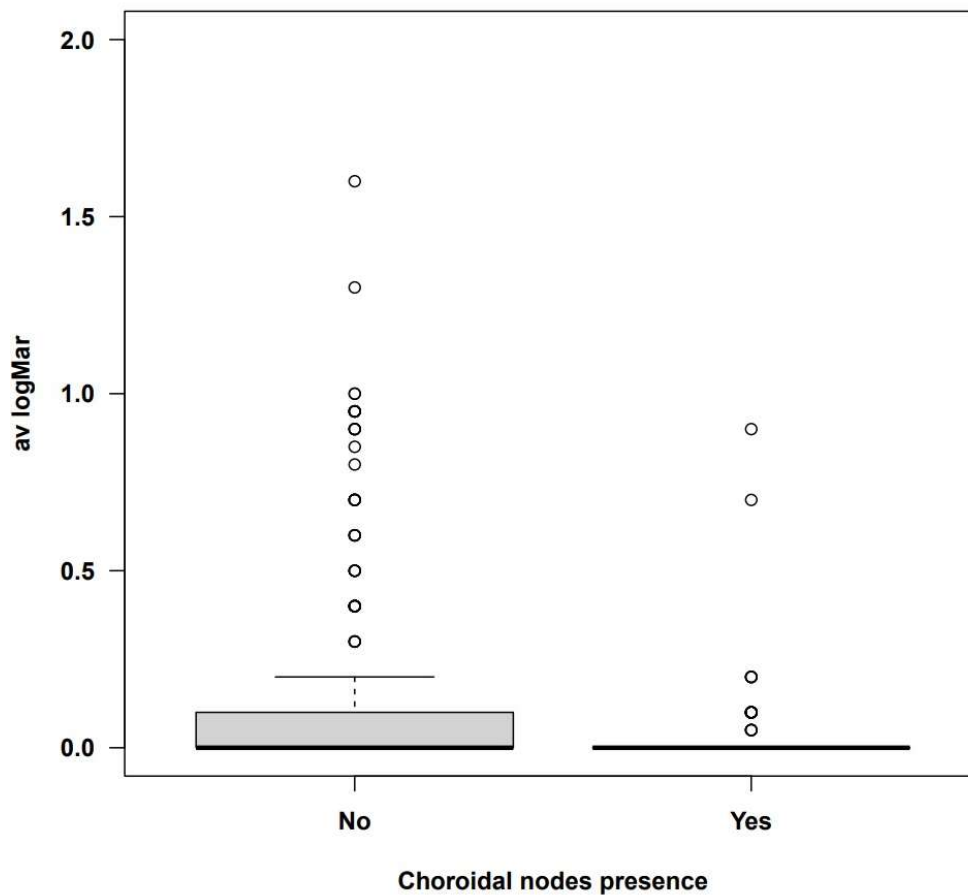


Figura 5: Boxplot: AV logMar según presencia de nódulos coroideos.

La tabla 16 muestra que de los 405 ojos analizados, 122 son de pacientes diagnosticados de NF1 y glioma de vía óptica, de éstos, 29 presentaban nódulos coroideos con nuestra OCT. No se encontró una relación significativamente estadística entre los nódulos coroideos y el OPG ($p=0.96$)¹⁰⁴.

	Optic Pathway Glioma	
	No N=283	Yes N=122
Choroidal nodules		
No	221 (78.1%)	93 (76.2%)
Yes	62 (21.9%)	29 (23.8%)

Tabla16: Glioma de la vía óptica según los nódulos coroideos.

Se ha demostrado que la presencia de nódulos de coroides está asociado a tener nódulos de Lisch (test Chi-cuadrado, $p=0.00016$)¹⁰⁶, tal y cómo muestra la tabla 17.

	Lisch nodules		Total	p-value
	No	Yes		
Choroidal nodules				0.00016
No	82 (85.4%)	63 (60.6%)	145 (72.5%)	
Yes	14 (14.6%)	41 (39.4%)	55 (27.5%)	
Total	96 (48%)	104 (52%)	200	

Tabla 17: Asociación entre nódulos coroideos y nódulos de Lisch.

6.3 Discusión

La presencia de nódulos coroideos en pacientes con NF1 se define como una zona brillante y parcheada que aparece en la coroides y que se puede visualizar a través del examen de fondo de ojo mediante equipos con infrarrojo. Existe ya un criterio diagnóstico publicado por expertos que incluye la visualización de estos nódulos en coroides siempre acompañados de 2 o más nódulos de Lisch¹.

En nuestro estudio los nódulos de Lisch los hemos encontrado en un 49,7% de los pacientes afectados de NF1, resultados muy parecidos a los ya publicados anteriormente por Viola et al.³⁴ El paciente más joven al que le hemos podido detectar estos nódulos de Lisch presentaba una edad de 3 años, Ragge et al.¹⁰⁶ ya publicó que es muy difícil detectarlos en edades tempranas. También hay que tener en cuenta que los pacientes menores de 3 años en muchas ocasiones son no colaboradores, por lo que en algún caso podríamos no haberlos detectado en estas edades.

En nuestro estudio identificamos en un 25% de los pacientes la presencia de nódulos coroideos, valor que dista mucho de los publicados anteriormente por Viola et al. (71%)³⁴, Goktas et al. (79%)⁹⁸ y Parrozzani et al. (60,2%)¹⁰⁰. Según Vagge et al.¹⁰⁷ la presencia de estos nódulos coroideos en pacientes con NF1 depende de la edad, apareciendo con más frecuencia en pacientes de edad más avanzada. La muestra del presente estudio y las utilizadas por los estudios previos son muy similares en edad, por lo que descartamos la posibilidad de que nuestros pacientes fueran más jóvenes y aún no hubieran debutado con estos nódulos. En consecuencia, podemos concluir que la infra detección de nódulos coroideos en nuestra muestra de pacientes afectados por NF1, en comparación con publicaciones anteriores, puede atribuirse al hecho de que nuestra OCT elimina automáticamente la información de luz roja de la imagen, que se presenta en tonos grises al observador.

Lo que sí podemos confirmar es que el hecho de tener nódulos coroideos sí que está asociado a tener nódulos de Lisch y que presentar nódulos coroideos no tiene una relación directa con tener OPG.

Hasta donde los autores han podido leer, no hay pruebas publicadas sobre la posible relación entre la presencia de nódulos coroideos y la AV. Según los resultados obtenidos, no se pudo establecer ninguna relación en la muestra del estudio.

Este estudio tiene ciertas limitaciones en cuanto a la edad de la muestra. Creemos que los datos habrían mejorado mucho si nuestra muestra hubiera incluido un mayor número de pacientes entre 2 y 4 años para mejorar el diagnóstico clínico de estos pacientes. Precisamente este grupo de pacientes es el más complejo de explorar, ya que, en muchas ocasiones, no cooperan adecuadamente.

6.4 Conclusión

Concluimos que la herramienta red free de la OCT TRITON de TOPCON no es eficaz para la detección de nódulos coroideos en pacientes pediátricos con NF1 por presentar una baja sensibilidad.

Dados los resultados obtenidos por otros autores con equipos con infrarojo^{34,98,99,100,107}, para incluir los nódulos de coroides como criterio diagnóstico debería siempre especificarse que el examen debe realizarse con un equipo que disponga de infrarojo.*

La observación de nódulos coroideos mediante la técnica OCT TRITON de TOPCON no se correlaciona con el valor de AV ni con el OPG.

La observación de nódulos coroideos mediante la técnica OCT TRITON de TOPCON correlaciona con la presencia de nódulos de Lisch, por lo que será frecuente encontrarlos a pacientes con nódulos de Lisch y de coroides.

**Las alteraciones coroideas se incluyen como criterio diagnóstico siempre que vayan acompañadas de 2 o más nódulos de Lisch en pacientes con NF1 según el comité de expertos¹.*

7. Utilización de OCT y machine learning para predecir la pérdida visual en pacientes pediátricos con NF1

Este apartado se ha llevado a cabo en colaboración con un equipo de expertos en machine learning del Hadfassah College Of Optometry y está en fase de revisión en la revista Computers and Biology Medicine. La redacción de este capítulo se corresponde con la del artículo enviado para su eventual publicación.

7.1 Introducción

La neurofibromatosis tipo 1 presenta además de alteraciones a nivel sistémico, alteraciones a nivel ocular. Las afectaciones oculares más típicas de los pacientes con NF1 son: los nódulos de Lisch, la disminución de AV y los OPG. Estas afectaciones plantean importantes retos diagnósticos y terapéuticos.

Aproximadamente el 20% de los pacientes pediátricos diagnosticados de NF1 desarrollarán OPG^{108,109,110}. Estos tumores pueden dar lugar a una marcada disminución de la AV, que en ocasiones suele manifestarse en torno a los 5 años de edad¹¹¹. Más allá de los ocho años, la probabilidad de tal disminución visual disminuye significativamente¹¹⁰.

En la práctica clínica actual, la detección de una disminución de la AV y de anomalías del CV, posiblemente indicativas de OPG, requieren de un estudio más profundo de la vía visual a través de una RMN para determinar la presencia o la progresión del tumor, el cual posteriormente será tratado con la vía terapéutica oncológica pertinente.

La OCT es una herramienta diagnóstica no invasiva, relativamente nueva, de gran utilidad para los pacientes pediátricos. Su eficacia ha quedado demostrada en investigaciones anteriores, sobre todo en enfermedades como la neuritis óptica en la esclerosis múltiple, en las que la OCT identificó un adelgazamiento de la CFNR correlacionado con una disminución de la AV y el CV^{112,113}.

Avery et al.⁵⁵ demostraron que en pacientes diagnosticados de NF1 con OPG y afectación visual, la CFNR está disminuida cuando se evalúa mediante OCT, lo que subraya la utilidad de la OCT para este grupo de pacientes. Además, Sherry Gu et al.⁵² destacaron la capacidad de la OCT para detectar reducciones en el grosor de la CCG-CPI, proponiéndola como un marcador fiable para monitorizar el deterioro visual en casos de OPG asociada a NF1.

Guiado por estos conocimientos, nuestro estudio tiene como objetivo identificar la capa retiniana más sensible y la zona para predecir la pérdida visual en pacientes pediátricos con

NF1. Para lograrlo, utilizaremos técnicas avanzadas de machine learning (ML) para analizar imágenes y valores de OCT. Este enfoque no sólo nos permitirá refinar la precisión del diagnóstico mediante el discernimiento de patrones no inmediatamente evidentes para el ojo humano, sino también mejorar las evaluaciones de pronóstico, facilitando en última instancia el desarrollo de estrategias de tratamiento más personalizadas y eficaces.

7.2 Material y métodos

Este estudio retrospectivo de casos y controles se llevó a cabo en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, desde octubre de 2018 hasta abril de 2023. Los criterios de inclusión abarcaron pacientes de entre 6 meses y 18 años que acudieron al servicio de oftalmología, con un espectro que iba desde individuos sanos hasta aquellos diagnosticados de NF1 incluyendo casos con o sin OPG. Se excluyeron los pacientes que no cooperaron con la OCT macular y del nervio óptico, así como aquellos con patologías oculares asociadas que pudieran afectar a la integridad de las capas retinianas.

El estudio se adhirió estrictamente a las directrices éticas de la Declaración de Helsinki y recibió la aprobación del Comité de Ética de la Fundació Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona (referencia de aprobación ética: PIC-60-18, con fecha del 3 de octubre de 2018). Se obtuvo debidamente el consentimiento informado de todos los participantes y sus tutores legales después de conocer la naturaleza y el propósito del estudio.

La AV se evaluó utilizando la escala LogMAR adaptada a cada grupo de edad: la prueba Teller para edades comprendidas entre los 6 y los 36 meses, la prueba LEA preverbal para edades comprendidas entre los 3 y los 4 años, la HOTV preverbal para edades comprendidas entre los 4 y los 5 años, y la HOTV verbal para participantes mayores de 5 años. Un oftalmólogo experimentado examinó el polo anterior para detectar nódulos de Lisch. Además, se realizó una OCT en las zona macular y del nervio óptico utilizando el instrumento Triton OCT DRI SS-OCT (Topcon Corporation, Tokio, Japón), ejecutando un examen SMART TRACK 3D Vertical en la zona macular (7,0x7,0 mm) y un examen SMART TRACK 3D Disc en la zona del nervio óptico (6,0x6,0 mm).

La segmentación de las capas retinianas fue realizada automáticamente por el software de la OCT de la siguiente manera. La CFNR comprendía el espacio entre la MLI y la CFNR (en las tablas como RNFL), la CCG (en las tablas como GCL+) comprendía el espacio CFNR y la CPI y, por último, comprendía el espacio entre la MLI y la CPI (en las tablas como GCL ++)

Recogida de datos

La recopilación de datos para este estudio incluyó 1793 mediciones de OCT de 218 pacientes. El conjunto de datos incluía variables como identificadores de pacientes, número de visita, fechas de visita, fechas de nacimiento e información clínica, incluido el estado de NF-1, la presencia de OPG, nódulos de Lisch, nódulos coroideos y detalles relativos al ojo examinado. La AV y la OCT proporcionaron métricas detalladas de las capas de la zona macular y de la zona del nervio óptico, con subdivisiones en totales y zonas específicas.

Preprocesamiento de datos

Para garantizar la integridad y calidad del conjunto de datos, se llevó a cabo una rigurosa limpieza y preprocesamiento de los mismos. Se eliminaron los registros de las visitas de confirmación en el plazo de un mes para eliminar la redundancia, lo que supuso suprimir 22 registros. Se excluyeron los pacientes con datos incompletos o valores de AV que faltaban, lo que dio como resultado un conjunto de datos final de 1108 mediciones de 200 pacientes para el análisis final.

Definición de visión anormal

Definimos la visión normal de acuerdo con los siguientes puntos de referencia LogMAR específicos para cada edad^{114,115}, tal y como se detalla en la tabla 18. Estos puntos de referencia sirvieron para clasificar las mediciones de la AV como normales o alteradas.

Edad	LogMAR
6-12 meses	0,95 o superior
12-18 meses	0,95 o superior
18-24 meses	0,90 o superior
24-30 meses	0,5 o superior
30-35 meses	0,5 o superior
36-47 meses	0,4 o superior
48-59 meses	0,3 o superior
60-72 meses	0,2 o superior
>72 meses	0,0 o superior

Tabla 18. Valores de referencia LogMAR específicos de la edad para la visión normal.

Ingeniería de funciones

Para captar la progresión longitudinal de las afecciones oculares, creamos características estadísticas históricas a partir de cada medición de OCT, incluida la tendencia de visitas anteriores, cuantificando si las mediciones de OCT de un paciente mostraban una tendencia creciente o decreciente a lo largo del tiempo. Mediante el empleo de un modelo de regresión lineal simple a través de visitas secuenciales, derivamos tendencias que indicaban un posible deterioro o mejora de la visión a lo largo del tiempo.

Análisis de aprendizaje automático para la predicción de anomalías visuales

Para la predicción de la visión alterada, empleamos un conjunto de algoritmos de aprendizaje automático, cada uno adaptado para abordar la naturaleza desequilibrada del conjunto de datos. Utilizamos regresión logística con ajuste de peso de clase, métodos basados en conjuntos de árboles, modelos de refuerzo de gradiente y clasificación de puntos más cercanos.

Estrategia de validación cruzada

Validamos nuestros modelos con una validación cruzada estratificada de K pliegues con $k=10$, manteniendo proporciones de clase coherentes en todos los pliegues. Antes del entrenamiento (que comprende el 80 % de los datos) y las pruebas (20 % de los datos), barajamos los datos para mitigar posibles sesgos.

Análisis SHAP

Para explicar la influencia de las características individuales derivadas de las mediciones de la OCT en el rendimiento predictivo de nuestros modelos de aprendizaje automático para la detección de anomalías visuales, realizamos un análisis SHapley Additive exPlanations (SHAP). Este método, basado en la teoría de juegos cooperativos, asigna cuantitativamente la contribución de cada característica al resultado del modelo, ofreciendo una visión general interpretable del impacto de las características en la precisión de la predicción. Utilizando gráficos de resumen SHAP, visualizamos la importancia global y la dirección del efecto de cada característica en todas las predicciones, identificando los factores clave de las decisiones del modelo. Además, se emplearon gráficos de dependencia SHAP para explorar los efectos de interacción entre características, ilustrando cómo cambia la influencia predictiva de una característica específica en relación con otras. Este análisis proporcionó información esencial

sobre las complejas relaciones y dinámicas de nuestros datos, lo que permitió comprender mejor los comportamientos predictivos de los modelos y garantizar la transparencia y explicación de nuestros resultados.

Análisis estadístico

Las variables numéricas se compararon mediante la prueba t o la prueba U de Mann-Whitney en función de los resultados de la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se analizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, en función de las frecuencias esperadas en las tablas de contingencia. Los datos se agregaron por número de historia clínica ("NHC") para tener en cuenta las medidas repetidas. Se predeterminó un umbral de p-valor inferior a 0,05 para denotar significación estadística. Se construyeron gráficos de caja comparativos para realizar una comparación visual de las mediciones de OCT entre cohortes de pacientes delimitadas por visión normal y alterada, tal como se observó a lo largo del estudio. Véanse representaciones visuales detalladas en el apéndice 4.

7.3 Resultados

Datos demográficos de los pacientes

Se analizaron 1108 mediciones de OCT de 200 pacientes. La edad media de la cohorte era de $9,6 \pm 3,9$ años, con un intervalo de 21 meses a 19,5 años. Once pacientes pasaron de la cohorte normal a la alterada.

Análisis estadístico - Visión normal frente a visión anormal

Características demográficas y clínicas

Un análisis comparativo mostró que los pacientes que presentaban hallazgos de visión alterada (n=64) eran ligeramente mayores, con una edad media de $10,5 \pm 4$ años, frente al grupo de visión normal (n=166), que tenía una edad media de $9,2 \pm 3,9$ años. Esta diferencia de edad es estadísticamente significativa (p=0,01). Además, la frecuencia de visitas del grupo anormal

también fue significativamente mayor (media = 3,9±2,1) que la del grupo normal (media = 3,0±1,7, p=0,0003).

La prevalencia de NF1 y OPG fue significativamente mayor en los pacientes con visión alterada (NF-1: 98,4%, OPG: 56%) en comparación con aquellos con visión normal (NF1: 85,2%, OPG: 19,1%), p=0,0098 y p<0,0001 respectivamente. No se observaron diferencias significativas en la presencia de nódulos de Lisch y nódulos coroideos entre los grupos. La tabla 19 detalla la cohorte y contrasta los grupos normal y alterado.

	Todos los pacientes (n=200)	Anormal (n=64)	Normal (n=166)	Valor p
Medidas totales	1108	323	785	-
Edad (años, media±estd)	9.6±3.9	10.5±4.0	9.2±3.9	0.01
Número de visitas (media±estd)	3.3±1.9	3.3±2.2	2.9±1.2	0.0019
NF-1 (% de pacientes)	89.5% (179)	98.4% (63)	87.9% (146)	0.026
OPG (% de pacientes)	31% (62)	56% (36)	22% (37)	<0.0001
Nódulos de Lisch (% de pacientes)	50.5% (101)	54.6% (35)	47.5% (79)	0.41
Nódulos coroideos (% de pacientes)	23.5% (47)	20.3% (13)	24% (40)	0.66
Visión anormal (% de pacientes)	32% (64)	100% (47)	0	-
Visión anormal (% de mediciones)	29.1% (323)	100%	0	-

Tabla 19. Características de la cohorte y análisis comparativo entre los grupos de visión normal y alterada. Resumen de los atributos demográficos y clínicos de la población de estudio, con variables numéricas evaluadas

mediante la prueba de Mann-Whitney y variables categóricas mediante la prueba de Chi-cuadrado. Las diferencias que alcanzan significación estadística ($p < 0,05$) se destacan en negrita, proporcionando una clara distinción entre los hallazgos normales y anormales de la AV.

Análisis de capas OCT

Nuestro análisis estadístico identificó una disminución estadísticamente significativa del grosor en todas las zonas medidas del RNFL, GCL+ y GCL++ en el grupo con hallazgos visuales alterados. Esta significación se mantuvo tras ajustar por comparaciones múltiples ($p < 0,0008$). Por el contrario, el grosor de la capa coroidea no varió significativamente entre las cohortes de visión normal y alterada.

En la tabla 20 se detallan las mediciones OCT totales del grosor de cada capa retiniana en las regiones de la mácula y de nervio óptico. Las mediciones de grosor que difieren significativamente, tras los ajustes de comparación múltiple, se resaltan en negrita. La figura 6 presenta gráficos de caja que comparan el grosor de estas capas entre las cohortes, ofreciendo una clara diferenciación visual entre las cohortes de visión normal y alterada y reforzando la importancia de las características predictivas identificadas en el diagnóstico de anomalías oculares. Para un análisis detallado de las zonas específicas dentro de la OCT macular y de nervio óptico, consulte el apéndice 5.

Nombre de la capa	Normal (media, std)	Anormal (media, std)	Hombre Whitney p-valor
OCT-mac_LAYER-rnfl_TOTAL	35.0+-4.8	27.6+-9.4	<0.000001
OCT-mac_LAYER-gcl_TOTAL	72.4+-8.0	60.2+-11.2	<0.000001
OCT-mac_LAYER-gclplusplus_TOTAL	107.3+-11.6	87.8+-18.8	<0.000001
OCT-mac_LAYER-coroides_TOTAL	279.5+-59.2	279.8+-77.1	0.971
OCT-nerve_LAYER-rnfl_TOTAL	103.2+-17.4	74.7+-26.3	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-gcl_TOTAL	45.1+-6.8	40.5+-7.2	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-gclplusplus_TOTAL	148.1+-20.0	115.2+-31.0	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-coroides_TOTAL	136.7+-46.0	151.9+-54.9	0.0001

Tabla 20. Espesor diferencial de la capa macular y de nervio óptico en cohortes de visión normal frente a visión alterada. Valores medios de grosor, desviaciones estándar y resultados de la prueba U de Mann-Whitney para las comparaciones de la capa macular entre los grupos de visión normal y alterada. Las mediciones

significativamente divergentes, ajustadas para comparaciones múltiples, se marcan en **negrita** para subrayar las variaciones estructurales retinianas correlacionadas con las anomalías oculares.

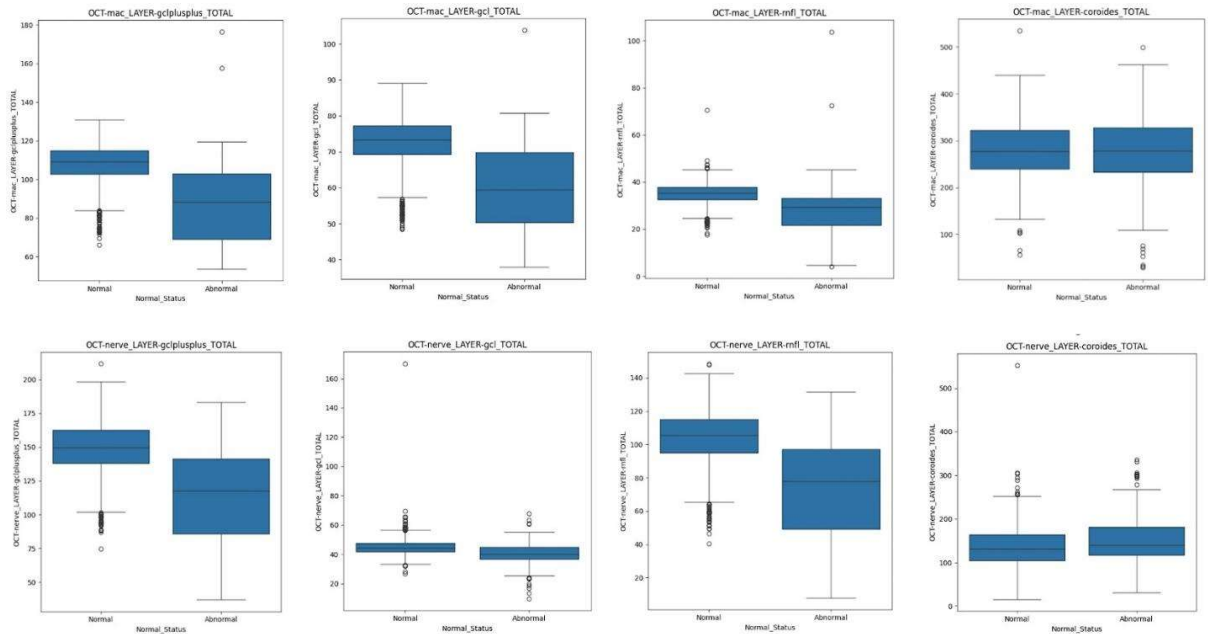


Figura 6. Comparación de los gráficos de caja de los grosores de las capas en la zona macular (primera fila) y en la zona de nervio óptico (segunda fila) medidos mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) en los grupos de visión normal y alterada. Los gráficos contrastan claramente las mediciones de grosor TOTAL RNFL, la capa GCL+ y la capa GCL++ junto con la capa coroidea. Cada diagrama de cajas delinea la mediana, el rango intercuartílico y los posibles valores atípicos, ilustrando así la varianza y la tendencia central dentro de cada cohorte. Estas representaciones visuales subrayan las reducciones significativas en el grosor de la capa retiniana asociadas con los hallazgos de visión anormal, en oposición a las mediciones de grosor coroideo relativamente consistentes en ambos grupos.

Análisis de aprendizaje automático

Utilizando un conjunto de datos que incluye 1108 mediciones de 133 características de 200 pacientes, evaluamos la capacidad de diez algoritmos de clasificación para predecir la visión anormal. El clasificador Light Gradient Boosting Machine (LGBM) resultó ser el modelo de mejor rendimiento, con una puntuación F1 media de 0,88 y un estadístico Kappa de Cohen de 0,84. Este modelo también demostró una excelente fiabilidad predictiva, alcanzando un área bajo la característica operativa del receptor de 0,5 puntos. Este modelo también demostró una

excelente fiabilidad predictiva, alcanzando un área bajo la curva de características operativas del receptor (AUC) de 0,97 y un área bajo la curva de precisión-recuerdo (AUC-PR) de 0,94, además de altas puntuaciones de precisión (0,9) y recuerdo (0,87). Para una comparación completa de las métricas de todos los modelos evaluados, consulte el apéndice 5.

En un análisis específico en el que se utilizaron únicamente los totales de OCT con 22 características para predecir la visión anormal, el ExtraTreesClassifier proporcionó un rendimiento comparable, alcanzando una puntuación F1 media de 0,88 y una estadística Kappa de Cohen de 0,83. Este modelo también produjo un AUC superior de 0,97 y un AUC-PR de 0,94, con índices de precisión y recuperación de 0,9 y 0,86, respectivamente. Para una comparación completa de las métricas de todos los modelos evaluados, consulte el apéndice 6.

Curiosamente, tanto las capas de la mácula como las del nervio óptico mostraron una predicción similar. Cuando se optó por utilizar sólo las capas nerviosas o sólo las capas de mácula de la OCT, se obtuvo el mismo nivel de rendimiento. El mejor modelo utilizando sólo capas de la mácula fue el LGBM, con una F1 de 0,88, Kappa de Cohen de 0,83, AUC de 0,97, AUC-PR de 0,94, precisión de 0,89 y recuerdo de 0,86; mientras que el mejor modelo utilizando sólo capas nerviosas fue también un clasificador LGBM con una F1 de 0,87, Kappa de Cohen de 0,81, AUC de 0,96, AUC-PR de 0,93, precisión de 0,89 y recall de 0,85.

Para profundizar en nuestra comprensión de las características más influyentes en la predicción de la visión anormal, llevamos a cabo un análisis SHAP (SHapley Additive exPlanations) en el modelo de mejor rendimiento para determinar las características que predicen de forma más significativa la visión anormal, como se muestra en la figura 7. Los valores SHAP proporcionan una cuantificación detallada de cómo influye cada característica en la predicción del modelo, lo que permite una comprensión más profunda de su importancia relativa. Para un examen específico de la influencia de las mediciones totales de OCT, consulte el apéndice 7, que contiene un gráfico de resumen SHAP específico del modelo que utiliza sólo los datos totales de OCT.

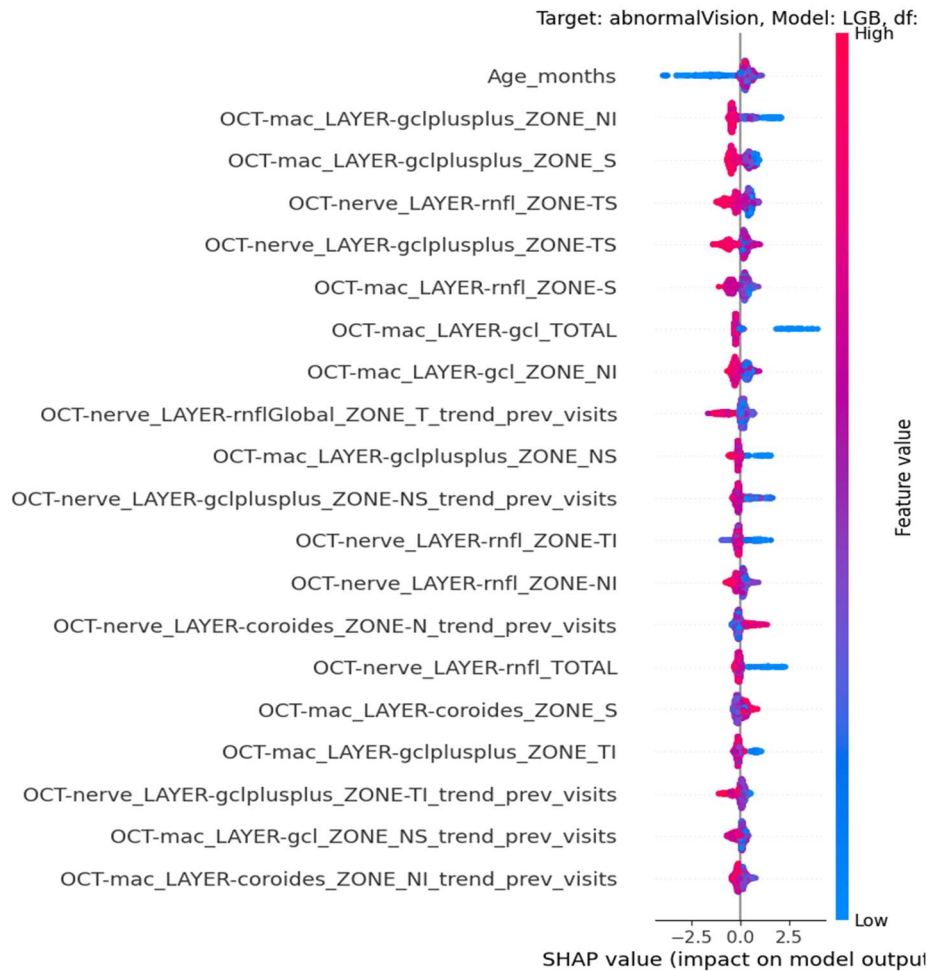


Figura 7. Impacto de los valores de las características en el resultado del modelo predictivo determinado por el análisis SHAP. Esta figura ordena las características según su impacto en las predicciones del clasificador LGBM para la visión anormal. Las características se clasifican verticalmente por su importancia, con valores SHAP en el eje horizontal que representan la fuerza y la dirección de la influencia. Los colores indican los valores de las características, y los tonos cálidos y fríos representan los valores más altos y más bajos, respectivamente. Los valores SHAP positivos (a la derecha) sugieren una mayor probabilidad de visión anormal, mientras que los valores negativos (a la izquierda) implican una menor probabilidad. Este resumen visual destaca la relevancia y la contribución de cada característica dentro del modelo predictivo.

Sobre la base de estos conocimientos analíticos, aplicamos gráficos de dependencia SHAP para discernir los valores de corte de las características más destacadas, que delimitan los umbrales a partir de los cuales la probabilidad de predicción de visión anormal cambia notablemente. Como se ilustra en la figura 8, estos gráficos revelan los valores de las características predictivas clave junto con sus valores SHAP correspondientes, destacando cómo los cambios en los valores de las características pueden alterar el panorama de la predicción. Este enfoque no sólo identifica los umbrales fundamentales, sino que también

facilita su interpretación clínica, haciendo hincapié en su utilidad práctica en la predicción de la visión anormal.

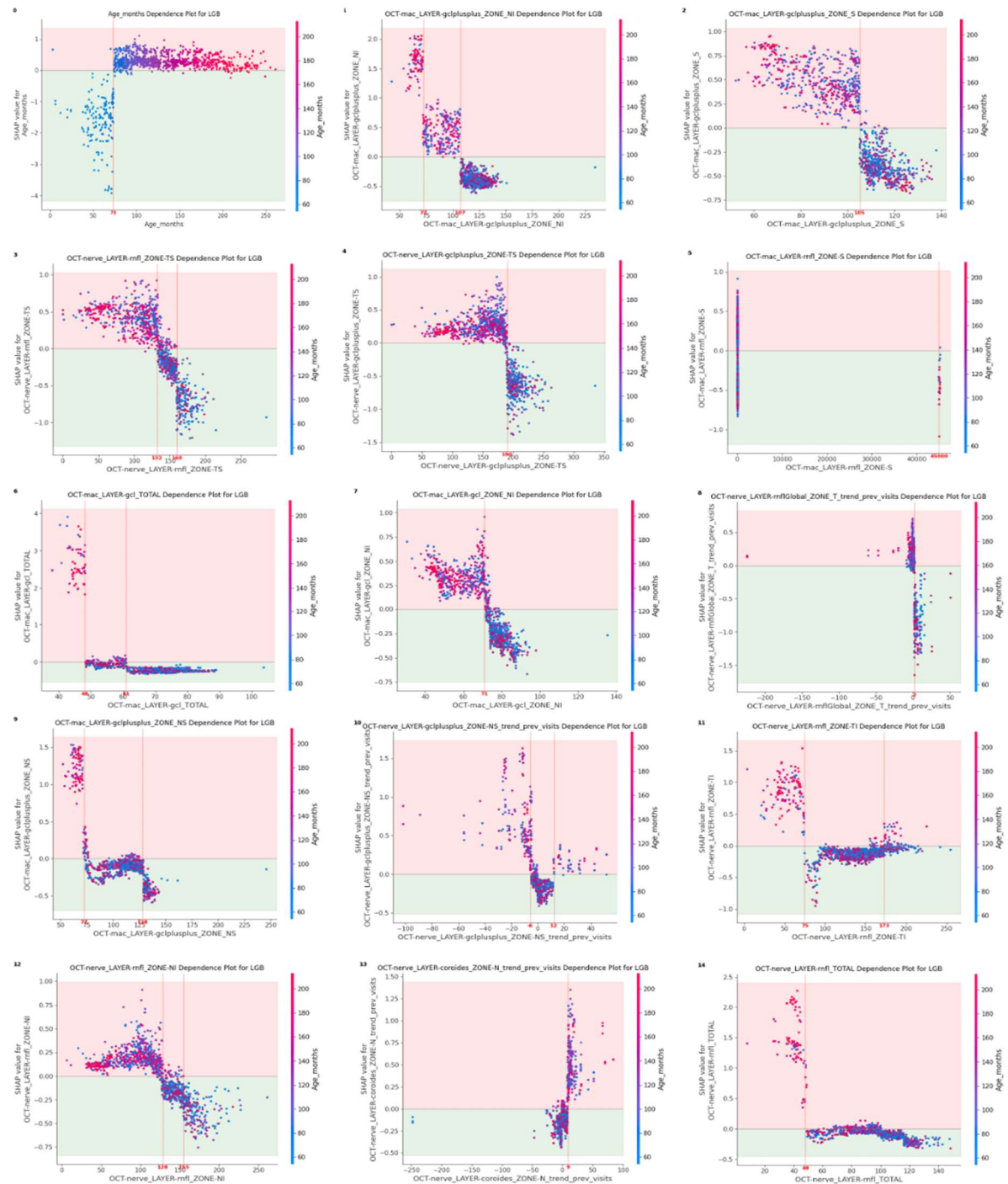


Figura 8. Gráficos de dependencia SHAP para características predictivas clave. Esta figura visualiza la relación entre 15 características críticas y la predicción del modelo de visión anormal. Cada gráfico empareja el valor de una característica (eje x) con su valor SHAP (eje y), donde los valores SHAP revelan el grado de influencia que tiene una característica en el resultado de la predicción: los valores más altos indican una mayor influencia hacia la visión anormal, marcada por la región rosa, mientras que los valores más bajos sugieren una predicción de visión normal, correspondiente a la región verde. La codificación por colores según "age_months" muestra cómo

interactúa la edad con el efecto de cada característica. En particular, los valores de corte identificados manualmente, en los que el valor SHAP cambia significativamente, marcan umbrales críticos en los valores de las características. Estos umbrales significan puntos en los que aumenta la probabilidad de predecir una visión anormal, lo que ofrece una referencia tangible para interpretar las predicciones del modelo en contextos clínicos.

Para validar el impacto práctico de los umbrales identificados dentro de nuestro modelo predictivo, realizamos un análisis comparativo examinando la prevalencia de visión anormal en toda nuestra cohorte. Este análisis estratificó las tasas de prevalencia en función de si los valores de las características estaban por debajo o por encima de los umbrales. Se encontraron diferencias significativas que corroboraban los puntos de corte identificados. Estos hallazgos se presentan de forma exhaustiva en la tabla 21, subrayando la validación estadística de los puntos de corte de nuestro modelo mediante pruebas de chi-cuadrado, afirmando su papel definitivo en la estratificación del riesgo de visión anormal.

Característica	Valor límite	Prevalencia de visión anormal			p-valor
		Prevalencia por debajo del umbral	Prevalencia entre puntos de corte	Prevalencia por encima del umbral	
Edad (en meses)	73	6% (10/154)	-	33% (313/944)	<0.00001
OCT_mac_gclplusplus_NI	72, 107	97% (94/97)	50% (123/245)	14% (106/766)	<0.00001
OCT_mac_gclplusplus_S	105	51% (270/529)		9% (53/579)	<0.00001
OCT_nerve_rnfl_TS	132,160	51% (259/509)	13% (55/410)	5% (9/189)	<0.00001
OCT_nerve_gcl_plusplus_TS	190	40% 302/752	-	6% 21/356	<0.00001
OCT_mac_rnfl_S	45000	28% 309/1086	-	64% 14/22	0.0008
OCT_mac_gcl_TOTAL	48,61	100% 57/57	62% 126/203	16% 140/848	<0.00001

OCT_mac_gcl_NI	71	54% 245/452	-	12% 78/656	<0.00001
OCT_nerve_rnflT_tendencia_global	2	31% 300/957	-	15% 23/151	<0.00001
OCT_mac_gclplusplus_NS	72,128	97% 98/101	26% 218/851	4% 7/156	<0.00001
OCT_nerve_gclplusplus_NS_trend	-6,12	38% 60/157	27% 243/900	39% 20/51	0.0045
OCT_nerve_rnfl_TI	75,173	85% 113/133	23% 192/839	13% 18/136	<0.00001
OCT_nerve_rnfl_NI	128,155	43% 265/619	13% 39/292	10% 19/197	<0.00001
OCT_nerve_coroides_N_trend	9	27% 241/896	-	39% 82/212	0.0009
OCT_nerve_rnfl_TOTAL	48	97% 75/77	-	24% 248/1031	<0.00001

Tabla 21. Prevalencia diferencial de visión anormal basada en umbrales de características predictivas con evaluación estadística. Esta tabla presenta la prevalencia de visión anormal segmentada por umbrales para las quince principales características predictivas, lo que permite una clara demarcación de los niveles de riesgo. Cada característica se evalúa en intervalos por debajo del umbral, entre los umbrales (si procede) y por encima del umbral. Esta distribución revela cómo los valores de características específicas se correlacionan con la probabilidad de visión anormal, ayudando así en los procesos de toma de decisiones clínicas. Por ejemplo, la característica "edad_meses" ilustra un marcado aumento de la prevalencia de visión anormal, que pasa del 6% (10 de 166) en los individuos más jóvenes al 33% (313 de 947) en los mayores de 73 meses. Esta tendencia de aumento de la prevalencia tras determinados umbrales de características persiste en varias mediciones de OCT, lo que pone de relieve su papel fundamental en el modelado predictivo. La prueba de chi-cuadrado confirma la significación estadística de las diferencias observadas en la prevalencia, lo que corrobora la solidez de estos umbrales para estratificar el riesgo de los pacientes.

7.4 Discusión

Al examinar la capacidad predictiva de la OCT para detectar anomalías en la visión, este estudio ha aportado varios datos significativos. Nuestros resultados confirman el sólido poder predictivo de las mediciones con OCT, corroborando las pruebas en el diagnóstico de patologías oculares. En consonancia con los hallazgos de Avery et al.⁵⁵ y otros, tanto los exámenes del nervio óptico como los maculares demostraron ser valiosos en el seguimiento

de los pacientes con NF1, siendo las capas de la retina y del nervio óptico indicadores sensibles de visión anormal.

Un hallazgo clave de nuestro estudio fue la capacidad de utilizar las mediciones totales de las capas de la OCT para realizar predicciones precisas, lo que sugiere que un espectro completo de características puede no ser esencial. Esta simplicidad en la medición podría agilizar los protocolos clínicos.

El estudio identificó valores de corte específicos para las capas de la OCT, indicando puntos en los que la probabilidad de visión anormal aumenta sustancialmente. Estos puntos de corte revelan una correlación no lineal entre las mediciones de la OCT y las anomalías visuales, lo que ofrece a los médicos una herramienta cuantificable para evaluar a los pacientes. Además, un patrón interesante observado en estos puntos de corte es un efecto de meseta: una vez superado un punto de corte, la probabilidad de visión anormal no aumenta ni disminuye significativamente con una mayor desviación de estos umbrales. Esta meseta sugiere que los valores de corte identificados son realmente marcadores críticos de un mayor riesgo.

La edad resultó ser un factor crítico, ya que los pacientes mayores de 73 meses mostraron un aumento perceptible en la prevalencia de visión anormal, lo que respalda la literatura que documenta la relación entre la edad avanzada y la discapacidad visual en cohortes pediátricas¹¹⁶. Los resultados sugieren un "efecto meseta" en estos umbrales de corte, lo que implica que estos puntos son fundamentales en la evaluación del riesgo de visión alterada.

Nuestro análisis de aprendizaje automático demostró la capacidad del clasificador LGBM para distinguir entre visión normal y anormal, lo que subraya el potencial de la inteligencia artificial para mejorar la precisión del diagnóstico. Estas herramientas podrían aumentar las capacidades de los médicos, especialmente en la detección precoz, donde es crucial una intervención rápida. Sin embargo, este estudio no está exento de limitaciones. El diseño retrospectivo y la homogeneidad de la población de pacientes limitan la generalidad de nuestros hallazgos. Son necesarios estudios prospectivos con una demografía de pacientes más variada para confirmar la aplicabilidad universal de estos valores de corte. Además, la interpretabilidad proporcionada por el análisis SHAP depende del modelo, y la relevancia de la influencia de las características identificadas aquí es específica de los algoritmos aplicados. Se recomienda precaución a la hora de generalizar estos resultados a otros modelos o conjuntos de pacientes.

Las implicaciones de este estudio para la inteligencia artificial en oftalmología son prometedoras, lo que indica un papel en evolución para el aprendizaje automático en la toma

de decisiones clínicas. La integración de la IA en la práctica requiere una amplia validación y debe realizarse teniendo en cuenta las normas éticas y un enfoque centrado en el paciente.

7.5 Conclusión

En conclusión, este estudio ha afirmado el valor de la OCT en la detección de anomalías oculares en pacientes con NF1 y ha subrayado el potencial de los modelos de aprendizaje automático en la interpretación de datos complejos de OCT. A medida que avanzamos en nuestra comprensión y en la tecnología, la sinergia entre la experiencia clínica y la inteligencia artificial podría allanar el camino para avances en la detección precoz y el tratamiento de las enfermedades oculares.

Los valores de corte propuestos podrían perfeccionar los protocolos de tratamiento actuales, que normalmente sólo se ajustan tras la manifestación de la pérdida de agudeza visual o de CV. Nuestros hallazgos sugieren la posibilidad de una intervención preventiva basada en los datos de grosor de la retina y de la capa del nervio óptico obtenidos mediante OCT.

Es imprescindible realizar estudios de confirmación para evaluar los resultados de los ajustes del tratamiento basados en el análisis de la inteligencia artificial, con el fin de preservar la función visual y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

8. Conclusiones

Se ha realizado la traducción y adaptación cultural del test de calidad de vida IVI-C al español, para usarlo en la población de 8 a 18 años. Se ha obtenido un instrumento simplificado del test original que demuestra una buena robustez en el estudio de la calidad de vida relacionada con la visión, en población pediátrica.

En cuanto a la calidad de vida se han usado 3 tests distintos en función de la edad de cada uno de ellos, por lo que no podemos comparar en resultados. Lo que podemos observar es que existe una distribución homogénea de la muestra en los tests usados, únicamente podríamos resaltar que en los menos de 3 años hemos encontrado un ligero aumento de la muestra en el Q3.

La herramienta red free de la OCT TRITON de TOPCON no es eficaz para la detección de nódulos coroideos en pacientes pediátricos con NF1 por presentar una baja sensibilidad.

Dados los resultados obtenidos por otros autores con equipos con infrarrojo^{34,98,99,100,107}, para incluir los nódulos de coroides como criterio diagnóstico de la NF1 el equipo que se utilice debe disponer de infrarrojo.

La observación de nódulos coroideos mediante la técnica OCT TRITON de TOPCON no se correlaciona con el valor de AV ni con el OPG.

La observación de nódulos coroideos mediante la técnica OCT TRITON de TOPCON correlaciona con la presencia de nódulos de Lisch, por lo que será frecuente encontrarnos a pacientes con nódulos de Lisch y de coroides.

Los resultados de AV son coincidentes con los esperados en otros trabajos confirmando que los pacientes con NF1 y OPG presentan resultados anormales más frecuentemente que los pacientes sanos.

Los valores de corte obtenidos a través del machine learning nos proporcionan un valor añadido a la opción terapéutica de estos pacientes. A través de estos modelos podríamos modificar el momento del tratamiento, anticipándonos a la pérdida visual, de esta manera el paciente mantendría su visión inicial y no se trataría después de encontrar esa disminución de AV y/o CV.

Para monitorizar a estos pacientes lo podemos hacer tanto en la zona de la macula como en la zona del nervio, siendo las más sensibles en totales la GCL ++ en la zona macular y la RNFL en la zona de nervio óptico.

9. Futuras investigaciones

Se recomienda para futuras investigaciones en población pediátrica y de habla española el uso de esta herramienta para poder evaluar la calidad de vida del paciente.

En cuanto a los nódulos coroideos, queda patente que el instrumento usado en nuestra investigación (Triton de Topcon) no es un instrumento sensible para este tipo de lesiones, y a pesar de eso, sigue siendo un instrumento de última tecnología. Sería útil recomendar el uso de equipos con infrarrojo para incluir los nódulos coroideos como criterio clínico diagnóstico, y sería conveniente realizar estudios con una muestra mayor para verificar su utilidad.

Para cambiar la opción terapéutica de este tipo de pacientes y proponer hacer el tratamiento antes de la pérdida visual, sería recomendable realizar más estudios en los que se pudiera aplicar el machine learning para verificar su utilidad y su beneficio coste.

10. Bibliografía

1. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021;23(8):1506-1513. doi:10.1038/s41436-021-01170-5
2. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-1181.
3. Huang Y, Cideciyan A V., Papastergiou GI, et al. Relation of optical coherence tomography to microanatomy in normal and rd chickens. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(12):2405-2416.
4. Spaide RF, Curcio CA. ANATOMICAL CORRELATES TO THE BANDS SEEN IN THE OUTER RETINA BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *Retina*. 2011;31(8):1609-1619. doi:10.1097/IAE.0b013e3182247535
5. Gloesmann M, Hermann B, Schubert C, Sattmann H, Ahnelt PK, Drexler W. Histologic Correlation of Pig Retina Radial Stratification with Ultrahigh-Resolution Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2003;44(4):1696. doi:10.1167/iovs.02-0654
6. Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, Kärtner FX, Schuman JS, Fujimoto JG. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat Med*. 2001;7(4):502-507. doi:10.1038/86589
7. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical Coherence Tomography of the Human Retina. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(3):325. doi:10.1001/archophth.1995.01100030081025
8. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology*. 2003;110(1):177-189.
9. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, et al. Reproducibility of nerve fiber

- thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(6):1716-1724.
doi:10.1167/IOVS.03-0514
10. Lleó-Pérez A, Ortuño-Soto A, Rahhal MS, Martínez-Soriano F, Sanchis-Gimeno JA. Intraobserver reproducibility of retinal nerve fiber layer measurements using scanning laser polarimetry and optical coherence tomography in normal and ocular hypertensive subjects. *Eur J Ophthalmol.* 14(6):523-530.
 11. Massin P, Vicaud E, Haouchine B, Erginay A, Paques M, Gaudric A. Reproducibility of Retinal Mapping Using Optical Coherence Tomography. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(8):1135. doi:10.1001/archopht.119.8.1135
 12. Garcia-Medina JJ, Garcia-Medina M, Zanon-Moreno V, Garcia-Maturana C, Cruz-Espinosa FJ, Pinazo-Duran MD. Comparison of global indices and test duration between two visual field analyzers: Octopus 300 and Topcon SBP-3000. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250(9):1347-1351.
doi:10.1007/s00417-012-1929-4
 13. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, et al. *In Vivo Retinal Imaging by Optical Coherence Tomography.* Vol 18.; 1993.
 14. Toth CA, Narayan DG, Boppart SA, et al. A Comparison of Retinal Morphology Viewed by Optical Coherence Tomography and by Light Microscopy. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(11):1425.
doi:10.1001/archopht.1997.01100160595012
 15. Tearney GJ, Brezinski ME, Southern JF, Bouma BE, Boppart SA, Fujimoto JG. Optical biopsy in human gastrointestinal tissue using optical coherence tomography. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(10):1800-1804.
 16. Lasave AF. Interpretación actual de la tomografía de coherencia óptica en el polo posterior. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2016;91(1):3-9.
doi:10.1016/J.OFTAL.2015.09.007
 17. Riccardi VM. Neurofibromatosis: Past, Present, and Future. *N Engl J Med.*

- 1991;324(18):1283-1285. doi:10.1056/NEJM199105023241812
18. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol.* 1988;45(5):575-578.
 19. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA.* 1997;278(1):51-57.
 20. Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. *Brain.* 1988;111 (Pt 6):1355-1381.
 21. Kandt RS. Tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis type 1: the two most common neurocutaneous diseases. *Neurol Clin.* 2003;21(4):983-1004.
 22. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):834-843. doi:10.1016/S1474-4422(14)70063-8
 23. Coban-Karatas M, Altan-Yaycioglu R, Bal N, Akova YA. Management of Facial Disfigurement in Orbitotemporal Neurofibromatosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2010;26(2):124-126. doi:10.1097/IOP.0b013e3181b8e4de
 24. Scuderi N, Chiummariello S, Gado F De, Alfano C, Scuderi G, Recupero SM. Surgical Correction of Blepharoptosis Using the Levator Aponeurosis–Müller’s Muscle Complex Readaptation Technique: A 15-Year Experience. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(1):71-78. doi:10.1097/01.prs.0000293878.26535.de
 25. Gabrieli CB, Recupero SM, Contestabile MT, Pacella E, Abdolrahimzadeh S. Fox’s modified technique using the Mersilene mesh sling in the management of blepharoptosis. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1996;27(11):924-928.
 26. Lewis RA, Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. Incidence of iris hamartomata. *Ophthalmology.* 1981;88(4):348-354.
 27. Lisch K. Ueber Beteiligung der Augen, insbesondere das Vorkommen von Irisknötchen bei der Neurofibromatose (Recklinghausen). *Ophthalmologica.*

- 1937;93(3):137-143. doi:10.1159/000299316
28. Ingordo V, D'Andria G, Mendicini S, Grecucci M, Baglivo A. Segmental neurofibromatosis: is it uncommon or underdiagnosed? *Arch Dermatol.* 1995;131(8):959-960.
 29. Mantelli F, Abdolrahimzadeh S, Mannino G, Lambiase A. Unusual Case of Angle Closure Glaucoma in a Patient with Neurofibromatosis Type 1. *Case Rep Ophthalmol.* 2014;5(3):386-391. doi:10.1159/000369334
 30. Publications-Dep.Neurosciences, Biomedicine and Movement Sciences-University of Verona. <http://www.dnbm.univr.it/?ent=pubbdip&id=428776>. Accessed February 7, 2019.
 31. Grant WM, Walton DS. Distinctive gonioscopic findings in glaucoma due to neurofibromatosis. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1968;79(2):127-134.
 32. Avery RA, Katowitz JA, Fisher MJ, et al. Orbital/Periorbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Multidisciplinary Recommendations for Care. *Ophthalmology.* 2017;124(1):123-132. doi:10.1016/j.optha.2016.09.020
 33. Yasunari T, Shiraki K, Hattori H, Miki T. Frequency of choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Lancet.* 2000;356(9234):988-992. doi:10.1016/S0140-6736(00)02716-1
 34. Viola F, Villani E, Natacci F, et al. Choroidal Abnormalities Detected by Near-Infrared Reflectance Imaging as a New Diagnostic Criterion for Neurofibromatosis 1. *Ophthalmology.* 2012;119:369-375. doi:10.1016/j.optha.2011.07.046
 35. Nakakura S, Shiraki K, Yasunari T, Hayashi Y, Ataka S, Kohno T. Quantification and anatomic distribution of choroidal abnormalities in patients with type I neurofibromatosis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(10):980-984. doi:10.1007/s00417-005-1184-z
 36. Chen Y-H, Gutmann DH. The molecular and cell biology of pediatric low-

- grade gliomas. *Oncogene*. 2014;33(16):2019-2026. doi:10.1038/onc.2013.148
37. Teresa CM, Andrea P, Stefano A, Vincenzo R, Maria RS. The Influence of Learning Effect on Frequency Doubling Technology Perimetry (Matrix). *J Glaucoma*. 2007;16(3):297-301. doi:10.1097/IJG.0b013e31803919ed
 38. Koenraads Y, Braun KPJ, van der Linden DCP, Imhof SM, Porro GL. Perimetry in Young and Neurologically Impaired Children. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(3):319. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.5257
 39. Wolsey DH, Larson SA, Creel D, Hoffman R. Can Screening for Optic Nerve Gliomas in Patients With Neurofibromatosis Type I Be Performed With Visual-Evoked Potential Testing? *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2006;10(4):307-311. doi:10.1016/j.jaapos.2006.02.004
 40. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: Controversies and recommendations. *Ann Neurol*. 2007;61(3):189-198. doi:10.1002/ana.21107
 41. Enomoto N, Anraku A, Ishida K, Takeyama A, Yagi F, Tomita G. Size of the Optic Nerve Head and Its Relationship with the Thickness of the Macular Ganglion Cell Complex and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer in Patients with Primary Open Angle Glaucoma. *J Ophthalmol*. 2015;2015:186249. doi:10.1155/2015/186249
 42. Parrozzani R, Clementi M, Kotsafti O, et al. Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Optic Pathway Gliomas. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2013;54(13):8112. doi:10.1167/iovs.13-13093
 43. Topcu-Yilmaz P, Kasim B, Kiratli H. Investigation of retinal nerve fiber layer thickness in patients with neurofibromatosis-1. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;58(2):172-176. doi:10.1007/s10384-014-0308-6
 44. Chang L, El-Dairi MA, Frempong TA, et al. Optical coherence tomography in the evaluation of neurofibromatosis type-1 subjects with optic pathway gliomas. *J AAPOS*. 2010;14(6):511-517. doi:10.1016/j.jaapos.2010.08.014
 45. Gu S, Glaug N, Cnaan A, Packer RJ, Avery RA. Ganglion Cell Layer–Inner

- Plexiform Layer Thickness and Vision Loss in Young Children With Optic Pathway Gliomas. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2014;55(3):1402. doi:10.1167/iovs.13-13119
46. Avery RA, Cnaan A, Schuman JS, et al. Intra- and inter-visit reproducibility of ganglion cell-inner plexiform layer measurements using handheld optical coherence tomography in children with optic pathway gliomas. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(5):916-923. doi:10.1016/j.ajo.2014.07.029
 47. Abdolrahimzadeh S, Felli L, Plateroti AM, Perdicchi A, Contestabile MT, Recupero SM. SPECTRAL DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY EVIDENCE OF RETINAL NERVE FIBER LAYER AND GANGLION CELL LOSS IN ADULT PATIENTS WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1. *Retina.* 2016;36(1):75-81. doi:10.1097/IAE.0000000000000650
 48. Listernick R, Charrow J, Greenwald M. Emergence of optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1 after normal neuroimaging results. *J Pediatr.* 1992;121(4):584-587.
 49. Massry GG, Morgan CF, Chung SM. Evidence of optic pathway gliomas after previously negative neuroimaging. *Ophthalmology.* 1997;104(6):930-935.
 50. Blazo MA, Lewis RA, Chintagumpala MM, Frazier M, McCluggage C, Plon SE. Outcomes of systematic screening for optic pathway tumors in children with Neurofibromatosis Type 1. *Am J Med Genet.* 2004;127A(3):224-229. doi:10.1002/ajmg.a.20650
 51. Fisher MJ, Avery RA, Jeffrey Allen DC, et al. Functional outcome measures for NF1-associated optic pathway glioma clinical trials Objective: The goal of the Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.
 52. Gu S, Glaug N, Cnaan A, Packer RJ, Avery RA. Ganglion Cell Layer–Inner Plexiform Layer Thickness and Vision Loss in Young Children With Optic Pathway Gliomas. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2014;55(3):1402. doi:10.1167/iovs.13-13119

53. Topcu-Yilmaz P, Kasim B, Kiratli H. Investigation of retinal nerve fiber layer thickness in patients with neurofibromatosis-1. *Jpn J Ophthalmol*. 2014. doi:10.1007/s10384-014-0308-6
54. Caen S, Cassiman C, Legius E, Casteels I. Comparative study of the ophthalmological examinations in neurofibromatosis type 1. Proposal for a new screening algorithm. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015. doi:10.1016/j.ejpn.2015.03.002
55. Avery RA, Liu GT, Fisher MJ, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in children with optic pathway gliomas. *Am J Ophthalmol*. 2011. doi:10.1016/j.ajo.2010.08.046
56. Koçer AM, Atesoglu Hİ, Yılmaz A, Çıtırık M. Quantitative OCT angiography of the retinal and choroidal vascular circulation in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2022;26(4):189.e1-189.e6. doi:10.1016/J.JAAPOS.2022.05.005
57. Moramarco A, Miraglia E, Mallone F, et al. Retinal microvascular abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(11):1590-1594. doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2018-313002
58. Touzé R, Abitbol MM, Bremond-Gignac D, Robert MP. RETINAL VASCULAR ABNORMALITIES IN CHILDREN WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1. *Retina*. 2021;41(12):2589-2595. doi:10.1097/IAE.0000000000003234
59. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2017;5(9):e888-e897. doi:10.1016/S2214-109X(17)30293-0
60. ICD-10 Version:2010. <https://icd.who.int/browse10/2010/en>. Accessed June 8, 2023.
61. Solebo AL, Teoh L, Rahi J. Epidemiology of blindness in children. *Arch Dis Child*. 2017;102(9):853-857. doi:10.1136/ARCHDISCHILD-2016-310532

62. Resnikoff S, Pascolini D, Etya' D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004;82(11).
63. Gilbert C, Bowman R, Malik ANJ. The epidemiology of blindness in children: changing priorities. *Community Eye Heal.* 2017;30(100):74.
64. Bourne RRA, Steinmetz JD, Flaxman S, et al. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: An analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Heal.* 2021;9(2):e130-e143. doi:10.1016/S2214-109X(20)30425-3
65. Bourne RRA, Adelson J, Flaxman S, et al. Global Prevalence of Blindness and Distance and Near Vision Impairment in 2020: progress towards the Vision 2020 targets and what the future holds. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(7):2317-2317.
66. Marques AP, Ramke J, Cairns J, et al. Global economic productivity losses from vision impairment and blindness. *EClinicalMedicine.* 2021;35. doi:10.1016/J.ECLINM.2021.100852
67. Burton MJ, Ramke J, Patricia Marques A, et al. The Lancet Global Health Commission The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020 See Comment pages e383, e385, and e387 International Centre for Eye. *Lancet Glob Heal.* 2021;9:489-551. doi:10.1016/S2214-109X(20)30488-5
68. World Health Organization. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness, WHO Publication Number WHO/PBL/97.61. Geneva: WHO, 1997. - Buscar con Google.
69. Tome S, Leone S, Lanka S, Bellamy Executive Director C. THE STATE OF THE WORLD'S CHILDREN 2004 Girls, education and development.
70. Gothwal VK, Lovie-Kitchin JE, Nutheti R. The development of the LV Prasad-Functional Vision Questionnaire: a measure of functional vision performance of visually impaired children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(9):4131-4139. doi:10.1167/IOVS.02-1238

71. Boulton M, Haines L, Smyth D, Fielder A. Health-related quality of life of children with vision impairment or blindness. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(8):656-661. doi:10.1017/S0012162206001381
72. Ganesh S, Sethi S, Srivastav S, Chaudhary A, Arora P. Impact of low vision rehabilitation on functional vision performance of children with visual impairment. *Oman J Ophthalmol*. 2013;6(3):170-174. doi:10.4103/0974-620X.122271
73. Mohamed EA, Bayoumi OR, Draz SF. Impact of an educational programme on knowledge, beliefs, practices and expectations about care among adolescent glaucoma patients in Cairo. *East Mediterr Health J*. 2011;17(12):960-968. doi:10.26719/2011.17.12.960
74. Cochrane GM, Marella M, Keeffe JE, Lamoureux EL. The impact of vision impairment for children (IVI_C): Validation of a vision-specific pediatric quality-of-life questionnaire using Rasch analysis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1632-1640. doi:10.1167/iovs.10-6079
75. Elsmann EBM, van Nispen RMA, van Rens GHMB. Feasibility of the Participation and Activity Inventory for Children and Youth (PAI-CY) and Young Adults (PAI-YA) with a visual impairment: A pilot study. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1). doi:10.1186/S12955-017-0677-X
76. Petersen JH. Quality of Life. Assessment, Analysis and Interpretation. P. M. Fayers and D. Machin, Wiley, Chichester, 2000. No. of pages: xii +404. Price: £60.00. ISBN 0-471-96861-7. *Stat Med*. 2001;20(14):2214-2216. doi:10.1002/sim.941
77. Felius J, Stager DR, Berry PM, et al. Development of an instrument to assess vision-related quality of life in young children. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):362-372. doi:10.1016/J.AJO.2004.05.010
78. Birch EE, Cheng CS, Felius J. Validity and reliability of the Children's Visual Function Questionnaire (CVFQ). *J AAPOS*. 2007;11(5):473-479. doi:10.1016/j.jaapos.2007.02.011

79. Cañada CF, Parcerisas JG, Cañada NF, et al. Validation of the Spanish version of the IVI_C VRQoL in children from 8 to 18 years old: Validation of the Spanish version of the IVI_C VRQoL using Rasch Analysis. *JFO Open Ophthalmol*. March 2024;100095. doi:10.1016/J.JFOP.2024.100095
80. Cochrane G, Lamoureux E, Keeffe J. Defining the content for a new quality of life questionnaire for students with low vision (the Impact of Vision Impairment on Children: IVI_C). *Ophthalmic Epidemiol*. 2008. doi:10.1080/09286580701772029
81. Pérez-Mañá L, Cardona G, Pardo Cladellas Y, Pérez-Mañá C, Wolffsohn JS, Antón A. Traducción y adaptación cultural al español del cuestionario Low Vision Quality of Life (LVQOL). *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2019;94(8):384-390. doi:10.1016/J.OFTAL.2019.02.004
82. PedsQL TM (Pediatric Quality of Life Inventory TM). <http://www.pedsq.org/>. Accessed December 9, 2022.
83. Pérez-Mañá L, Cardona G, Pardo-Cladellas Y, et al. Validation of the Spanish version of the Low Vision Quality of Life Questionnaire. *J Optom*. 2022;15(3):199-209. doi:10.1016/j.optom.2021.01.004
84. Eiser C, Morse R. Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood. *Health Technol Assess*. 2001;5(4). doi:10.3310/HTA5040
85. Hain R, Goldman A, Rapoport A, Meiring M. *Oxford Textbook of Palliative Care for Children*.; 2006.
86. Gothwal VK, Sumalini R, Irfan SM, Giridhar A. Rasch Analysis of Impact of Vision Impairment for Children Questionnaire. *Optom Vis Sci*. 2013;90(8):820-827. doi:10.1097/OPX.0b013e3182956c1f
87. Cicchetti D V. Guidelines, Criteria, and Rules of Thumb for Evaluating Normed and Standardized Assessment Instruments in Psychology. *Psychol Assess*. 1994;6(4):284-290. doi:10.1037/1040-3590.6.4.284
88. Cochrane GM, Marella M, Keeffe JE, Lamoureux EL. The Impact of Vision Impairment for Children (IVI_C): Validation of a Vision-Specific Pediatric

- Quality-of-Life Questionnaire Using Rasch Analysis. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2011;52(3):1632. doi:10.1167/iovs.10-6079
89. Gothwal VK, Sumalini R, Irfan SM, Giridhar A. Rasch analysis of impact of vision impairment for children questionnaire. *Optom Vis Sci.* 2013;90(8):820-827. doi:10.1097/OPX.0b013e3182956c1f
 90. Fresno Cañada C, Gispets Parcerisas J, Del Prado Sánchez C, et al. DRI Triton SS-OCT applied to detect choroidal nodules in paediatric patients affected by NF1. *Heliyon.* 2024;10(8). doi:10.1016/j.heliyon.2024.e29263
 91. Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen ... - Friedrich von Recklinghausen - Google Llibres.
https://books.google.es/books?hl=ca&lr=&id=SjMAAAAQAAJ&oi=fnd&pg=PA1&dq=Von+Recklinghausen+FD.+Ber+die+Multiplen+Fibrome+der+Haut+und+Ihre+Beziehung+zu+den+Multiplen+Neuromen.+Berlin:+Hirschwald,+1882.&ots=Vk1oLmIm94&sig=bV-DY9F8TStczBXaQrTKYWNmAW8&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false.
 Accessed March 14, 2023.
 92. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Bruce B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics.* 2009;123(1):124-133. doi:10.1542/peds.2007-3204
 93. Yasunari T, Shiraki K, Hattori H, Miki T. Frequency of choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Lancet.* 2000;356(9234):988-992. doi:10.1016/S0140-6736(00)02716-1
 94. Byun YS, Park YH. Indocyanine green angiographic findings of obscure choroidal abnormalities in neurofibromatosis. *Korean J Ophthalmol.* 2012;26(3):230-234. doi:10.3341/kjo.2012.26.3.230
 95. Nakakura S, Shiraki K, Yasunari T, Hayashi Y, Ataka S, Kohno T. Quantification and anatomic distribution of choroidal abnormalities in patients with type I neurofibromatosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(10):980-984. doi:10.1007/S00417-005-1184-Z

96. Ueda-Consolvo T, Miyakoshi A, Ozaki H, Houki S, Hayashi A. Near-infrared fundus autofluorescence-visualized melanin in the choroidal abnormalities of neurofibromatosis type 1. *Clin Ophthalmol*. 2012;6(1):1191-1194. doi:10.2147/OPHTH.S35321
97. Wolter JR. Nerve Fibrils in Ovoid Bodies: With Neurofibromatosis of the Choroid. *Arch Ophthalmol*. 1965;73(5):696-699. doi:10.1001/archopht.1965.00970030698019
98. Goktas S, Sakarya Y, Ozcimen M, et al. Frequency of choroidal abnormalities in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2014;51(4):204-208. doi:10.3928/01913913-20140513-02
99. Vagge A, Capris P, Traverso CE. Choroidal abnormalities detected by near-infrared imaging (NIR) in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(3):774. doi:10.1167/iovs.15-18603
100. Parrozzani R, Clementi M, Frizziero L, et al. In vivo detection of Choroidal abnormalities related to NF1: Feasibility and comparison with standard NIH diagnostic criteria in pediatric patients. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(10):6036-6042. doi:10.1167/iovs.14-16053
101. Skaltsa K, Jover L, Carrasco JL. Estimation of the diagnostic threshold accounting for decision costs and sampling uncertainty. *Biometrical J*. 2010;52(5):676-697. doi:10.1002/BIMJ.200900294
102. Perez-Jaume S, Pallarès N, Skaltsa K, Carrasco JL. ThresholdROC: Optimum Threshold Estimation Tools for Continuous Diagnostic Tests in R. *J Stat Softw*. 2017;82. doi:10.18637/JSS.V082.I04
103. Youden WJ. INDEX FOR RATING DIAGNOSTIC TESTS. doi:10.1002/1097-0142
104. *Linear and Generalized Linear Mixed Models and Their Applications*. Springer New York; 2007. doi:10.1007/978-0-387-47946-0
105. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement:

- neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. In:
Neurofibromatosis. Vol 1. ; 1988:172-178.
106. Ragge NK, Frank RE, Cohen WE, Murphree AL. Images of Lisch nodules across the spectrum. *Eye (Lond)*. 1993;7 (Pt 1)(1):95-101.
doi:10.1038/EYE.1993.20
 107. Vagge A, Camicione P, Capris C, et al. Choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1 detected by near-infrared reflectance imaging in paediatric population. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(8):e667-e671.
doi:10.1111/aos.12750
 108. de Blank PMK, Fisher MJ, Liu GT, et al. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1: An Update: Surveillance, Treatment Indications, and Biomarkers of Vision. *J Neuroophthalmol*. 2017;37:S23-S32.
doi:10.1097/WNO.0000000000000550
 109. Balcer LJ, Liu GT, Heller G, et al. Visual loss in children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: Relation to tumor location by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(4):442-445. doi:10.1016/S0002-9394(00)00852-7
 110. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Understanding Vision Loss from Optic Pathway Glioma in Neurofibromatosis Type 1. *Ann Neurol*. 2007;61(3):189. doi:10.1002/ANA.21107
 111. Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: A longitudinal study. *J Pediatr*. 1994;125(1):63-66. doi:10.1016/S0022-3476(94)70122-9
 112. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113(2):324-332. doi:10.1016/j.ophtha.2005.10.040
 113. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol*. 2005;58(3):383-391.
doi:10.1002/ANA.20575

114. Pan Y, Tarczy-Hornoch K, Susan CA, et al. Visual Acuity Norms in Preschool Children: The Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study MPH [on behalf of and the Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study (MEPEDS) Group] a NIH Public Access Author Manuscript. *Optom Vis Sci*. 2009;86(6):607-612. doi:10.1097/OPX.0b013e3181a76e55
115. Leone JF, Mitchell P, Kifley A, Rose KA. Normative visual acuity in infants and preschool-aged children in Sydney. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(7):e521-e529. doi:10.1111/AOS.12366
116. Ma Y, Qu X, Zhu X, et al. Age-specific prevalence of visual impairment and refractive error in children aged 3–10 years in Shanghai, China. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(14):6188-6196. doi:10.1167/iovs.16-20243

11. Apéndices

Apéndice 1

CUESTIONARIO DE FUNCION VISUAL EN LOS NIÑOS

Versión para niños de menos de 3 años

Por favor, conteste a estas preguntas acerca de la salud y la visión de su hijo:

1. La salud de su hijo en general es:

- Excelente Muy buena Buena Regular Mala

2. Actualmente la vista de su hijo cuando utiliza los dos ojos es:

- Excelente Muy buena Buena Regular Mala No ve nada

3. Si su hijo tiene un problema solo en uno de los ojos, la vista de su hijo en el ojo afectado es:

- Excelente Muy buena Buena Regular Mala No ve nada

No aplica a mi hijo

4. ¿Le preocupa la vista de su hijo?

- Nunca De vez en cuando A veces A menudo Siempre

5. ¿Cuánto tiempo le dedica al cuidado de la vista de su hijo? (visitas al oftalmólogo, poner parche, gotas oculares, terapias).

- Una vez al mes o menos (o nunca) Una vez por semana Una vez al día
 Unas horas al día La mayor parte del día

6. El tiempo que le dedica a la visión de su hijo (visitas al oftalmólogo, poner parche, gotas para los ojos, terapias), ¿le resta un tiempo que le gustaría dedicar a sus otros hijos o a su pareja?

- Nunca De vez en cuando A veces A menudo Siempre

7. ¿Usted y los otros miembros de la familia (cónyuge o padres) discuten sobre la asistencia médica que su hijo está recibiendo o acerca del tratamiento que ha prescrito el doctor?

- Nunca De vez en cuando A veces A menudo Siempre

Nos gustaría saber cómo se siente usted acerca de la salud de su hijo.

Por favor, indique cómo está de acuerdo con cada una de las siguientes afirmaciones:

	Total desacuerdo	En desacuerdo	No estoy seguro	De acuerdo	Totalmente de acuerdo	No aplica a mi hijo
8. Me molesta que las personas hagan comentarios sobre la visión de mi hijo o lo miren cuando lo llevo a tiendas o centros comerciales.						
9. Mi hijo se siente diferente de los otros niños.						
10. Me doy cuenta de que otros niños miran a mi hijo.						
11. A mi hijo le gusta visitar a sus familiares.						
12. Se burlan de mi hijo por culpa de sus problemas de visión.						
13. Me preocupa que mi hijo no sea capaz de leer, ver la TV o conducir un coche.						
14. Mi hijo se lleva bien con nuestros otros hijos y amigos.						

¿Cómo afecta la vista de su hijo a sus actividades? Por favor, indique el grado de dificultad que, debido a su problema de visión, tiene su hijo para desarrollar las siguientes actividades.

	Ninguna dificultad a causa de su vista	Una pequeña dificultad a causa de su vista	Dificultad moderada a causa de su vista	Dificultad extrema a causa de su vista	No puede realizar esta tarea a causa de su vista	Mi hijo es demasiado pequeño para intentar esto
15. Mi hijo puede comer por su cuenta.						
16. Mi hijo es capaz de reconocer caras de amigos o familiares al otro lado de una habitación.						
17. Mi hijo puede cepillarse los dientes.						
18. Mi hijo puede lavarse la cara.						
19. Mi hijo seguirá algo móvil o un juguete móvil.						
20. Mi hijo puede encontrar una porción pequeña de comida (fruto seco, cereal) y cogerla.						
21. Mi hijo ayuda en las tareas de la casa.						

¿Cómo afecta la vista de su hijo a sus actividades? (Continuación.) Por favor, indique cómo está de acuerdo con cada una de las siguientes afirmaciones:

	Total desacuerdo	En desacuerdo	No estoy seguro	De acuerdo	Totalmente de acuerdo	No aplica a mi hijo
22. Mi hijo se divierte mirando libros.						
23. La visión de mi hijo le dificulta andar, correr o saltar.						
24. A mi hijo le gusta ver la TV, videos o jugar a videojuegos.						
25. A mi hijo le gusta jugar con otros (hermanos o amigos).						
26. La visión de mi hijo le dificulta encontrar algo en una estantería muy llena o en un armario.						

Por favor, indique con qué frecuencia sucede lo siguiente:

	Nunca	De vez en cuando	A veces	A menudo	Siempre	Mi hijo es demasiado pequeño para hacer esto
27. Mi hijo establece contacto visual conmigo y me sonrío.						
28. Mi hijo se choca contra otras personas, paredes o muebles.						
29. Mi hijo se tropieza con bordillos o escalones.						

Preguntas sobre el tratamiento de la afección ocular de su hijo.

30. ¿Está actualmente su hijo en tratamiento debido a su afección ocular? (El tratamiento incluye gafas, lentes de contacto, lentes intraoculares, parches, gotas oftalmológicas u otros tratamientos). Por favor, marque la respuesta:

SI / NO

Si su respuesta a la pregunta 30 fue **NO**, ha finalizado el cuestionario.

Si su respuesta a la pregunta 30 fue **SI**, por favor responda a las **siguientes preguntas**:

	Nunca	De vez en cuando	A veces	A menudo	Siempre
31. Tengo problemas aplicando los tratamientos (por ejemplo poniéndole el parche en el ojo o las gafas, echándole gotas en los ojos o dándole otra medicación).					
32. Mi hijo está incómodo con el tratamiento (por ejemplo cuando lleva el parche en el ojo o cuando le echo gotas en el ojo).					
33. Mi hijo es menos activo cuando está con tratamiento (por ejemplo cuando lleva el parche en el ojo o cuando lleva gotas en el ojo u otra medicación).					
34. Me preocupo cuando mi hijo rechaza el tratamiento (por ejemplo se quita el parche o las gafas o se frota los ojos cuando estoy intentando echarle las gotas).					
35. A veces me olvido del tratamiento de mi hijo.					

Apéndice 2

CUESTIONARIO DE FUNCION VISUAL EN LOS NIÑOS

Versión para niños de 3 o más años

Por favor, conteste estas preguntas sobre la salud y la visión de su hijo:

1. La salud de su hijo en general es:

- Excelente Muy buena Buena Regular Mala

2. Actualmente la vista de su hijo cuando utiliza los dos ojos es:

- Excelente Muy buena Buena Regular Mala No ve nada

3. Si su hijo tiene un problema solo en uno de los ojos, la vista de su hijo en el ojo afectado es:

- Excelente Buena Regular Mala Muy mala No ve nada
 No aplica a mi hijo

4. ¿Le preocupa la vista de su hijo?

- Nunca De vez en cuando A veces A menudo Siempre

5. ¿Cuánto tiempo le dedica al cuidado de la vista de su hijo? (visitas al oftalmólogo, parches, gotas para los ojos, terapias).

- Una vez al mes o menos (o nunca) Una vez por semana Una vez al día
 Unas horas al día La mayor parte del día

6. El tiempo que le dedica a la visión de su hijo (visitas al oftalmólogo, parches, gotas para los ojos, terapias), ¿le resta un tiempo que le gustaría dedicar a sus otros hijos o a su pareja?

- Nunca De vez en cuando A veces A menudo Siempre

Nos gustaría saber cómo se siente usted acerca de la salud de su hijo.

Por favor, indique cómo está de acuerdo con cada una de las siguientes afirmaciones:

	Total desacuerdo	En desacuerdo	No estoy seguro	De acuerdo	Totalmente de acuerdo	No aplica a mi hijo
7. Me molesta que las personas hagan comentarios sobre la visión de mi hijo o lo miren cuando lo llevo a tiendas o centros comerciales.						
8. Mi hijo se siente diferente de los otros niños.						
9. Mi hijo está contento la mayor parte del tiempo.						
10. Me doy cuenta de que otros niños miran a mi hijo.						
11. Se burlan de mi hijo por culpa de sus problemas de visión.						
12. Mi hijo hace nuevos amigos con facilidad.						
13. Mi hijo es cariñoso.						
14. Mi hijo se lleva bien con nuestros otros hijos y amigos.						

¿Cómo afecta la vista de su hijo a sus actividades? Por favor, indique el grado de dificultad que, debido a su problema de visión, tiene su hijo para desarrollar las siguientes actividades.

	Ninguna dificultad a causa de su vista	Una pequeña dificultad a causa de su vista	Dificultad moderada a causa de su vista	Dificultad extrema a causa de su vista	No puede realizar esta tarea a causa de su vista	Mi hijo es demasiado pequeño para intentar esto
15. Mi hijo es capaz de reconocer caras de amigos o familiares al otro lado de una habitación.						
16. Mi hijo es capaz de vestirse solo.						
17. Mi hijo puede cepillarse los dientes.						
18. Mi hijo puede lavarse la cara.						
19. Mi hijo puede montar en bicicleta.						
20. Mi hijo puede practicar un deporte o actividad física (por ejemplo jugar al pilla pilla).						
21. Mi hijo puede echar líquido en una taza o vaso.						
22. Mi hijo puede marcar el teléfono.						
23. Mi hijo ayuda en las tareas de la casa.						
24. Mi hijo puede decir la hora.						
25. Mi hijo es capaz de identificar monedas.						

¿Cómo afecta la vista de su hijo a sus actividades? (Continuación) Por favor, indique el grado de dificultad que, debido a su problema de visión, tiene su hijo para desarrollar las siguientes actividades.

Total desacuerdo	En desacuerdo	No estoy seguro	De acuerdo	Totalmente de acuerdo	No aplica a mi hijo
------------------	---------------	-----------------	------------	-----------------------	---------------------

26. Mi hijo se divierte mirando libros.						
27. La visión de mi hijo le dificulta andar, correr o saltar.						
28. La visión de mi hijo dificulta su aprendizaje.						
29. A mi hijo le gusta ver la TV, videos o jugar a videojuegos.						
30. A mi hijo le gusta ir de vacaciones con la familia.						
31. A mi hijo le gusta jugar con otros (hermanos o amigos).						
32. A mi hijo le divierte dibujar, pintar u otras actividades artísticas.						
33. La visión de mi hijo le dificulta encontrar algo en una estantería muy llena o en un armario.						

Por favor, indique con qué frecuencia sucede lo siguiente:

	Nunca	De vez en cuando	A veces	A menudo	Siempre	Mi hijo es demasiado joven para intentar esto
34. Mi hijo se tropieza con bordillos o escalones.						

Preguntas sobre el tratamiento de la afección ocular de su hijo.

<p>35. ¿Está actualmente su hijo en tratamiento debido a su afección ocular? (El tratamiento incluye gafas, lentes de contacto, lentes intraoculares, parches, gotas oftalmológicas u otros tratamientos). Por favor, marque la respuesta:</p> <p style="text-align: center;">SI / NO</p>
--

Si su respuesta a la pregunta 35 fue **NO**, ha finalizado el cuestionario.

Si su respuesta a la pregunta 35 fue **SI**, por favor responda a las **siguientes preguntas**:

	Nunca	De vez en cuando	A veces	A menudo	Siempre
36. Tengo problemas aplicando los tratamientos (por ejemplo poniéndole el parche en el ojo o las gafas, echándole gotas en los ojos o dándole otra medicación).					
37. Mi hijo está incómodo con el tratamiento (por ejemplo cuando lleva el parche en el ojo o cuando le echo gotas en el ojo).					
38. Mi hijo es menos activo cuando está con tratamiento (por ejemplo cuando lleva el parche en el ojo o cuando lleva gotas en el ojo u otra medicación).					
39. Me preocupo cuando mi hijo rechaza el tratamiento (por ejemplo se quita el parche o las gafas o se frota los ojos cuando estoy intentando echarle las gotas).					
40. A veces me olvido del tratamiento de mi hijo.					

Apéndice 3

	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Casi siempre	Siempre	No por otras razones
1- ¿Te resulta complicado bajar escaleras o bajar la acera?						
2- ¿Te sientes suficientemente seguro en sitios que no conoces?						
3- ¿Puedes encontrar a tus amigos en el patio durante la comida y en el recreo?						
4- Cuando estás en una sala, ¿puedes reconocer a la gente que conoces antes de que te hablen?						
5- ¿Puedes participar en juegos o deportes con tus amigos?						
6- ¿Puedes realizar actividades no deportivas (como participar en grupos sociales)?						
7- ¿Los otros estudiantes te ayudan cuando les pides ayuda?						
8- ¿Te ayudan los otros estudiantes a unirse a sus actividades?						
9- ¿Te sientes frustrado?						
10- ¿Entienden los otros estudiantes tus necesidades especiales?						
11- ¿Entienden los profesores tus necesidades especiales?						
12- En clase, ¿recibes toda la información que reciben los otros estudiantes?						
13- ¿Recibes toda la información al mismo tiempo que el resto de los estudiantes?						
14- ¿Tienes suficiente tiempo en el colegio para completar el trabajo que te ponen los profesores?						
15- Cuando estás en clase, ¿te sientes suficientemente cómodo pidiendo ayuda cuando la necesitas?						
16- Cuando pides ayuda, ¿entiende la gente cuánta ayuda necesitas?						
17- ¿Te dice la gente que no puedes hacer cosas que quieres hacer?						
18- ¿Te impide la gente hacer cosas que quieres hacer?						

Apéndice 3: Versión en español del cuestionario IVI-C, tras su validación y adaptación.

Apéndice 4

Layer name	Normal (mean, std)	Abnormal (mean, std)	Man Whitney p-value
OCT-mac_LAYER-rnfl_ZONE-TS	24.7+-3.2	20.6+-10.8	<0.000001
OCT-mac_LAYER-rnfl_ZONE-S	497.3+-4529	2263.8+-9800	<0.000001
OCT-mac_LAYER-rnfl_ZONE-NS	42.9+-9.0	32.4+-12.8	<0.000001
OCT-mac_LAYER-rnfl_ZONE-NI	42.9+-8.0	32.6+-11.9	<0.000001
OCT-mac_LAYER-rnfl_ZONE-I	36.7+-7.0	29.5+-10.1	<0.000001
OCT-mac_LAYER-rnfl_ZONE-TI	24.9+-2.8	21.5+-19.5	<0.000001
OCT-mac_LAYER-gcl_ZONE_TS	71.4+-8.6	61.0+-10.9	<0.000001
OCT-mac_LAYER-gcl_ZONE_S	69.5+-9.6	57.5+-11.7	<0.000001
OCT-mac_LAYER-gcl_ZONE_NS	73.5+-10.6	59.5+-13.6	<0.000001
OCT-mac_LAYER-gcl_ZONE_NI	74.3+-9.4	59.9+-13.7	<0.000001
OCT-mac_LAYER-gcl_ZONE_I	70.6+-8.3	59.1+-11.7	<0.000001
OCT-mac_LAYER-gcl_ZONE_TI	75.2+-7.8	64.0+-11.9	<0.000001
OCT-mac_LAYER-gclplusplus_ZONE_TS	96.0+-9.7	81.6+-16.0	<0.000001
OCT-mac_LAYER-gclplusplus_ZONE_S	107.4+-12.9	87.1+-17.8	<0.000001
OCT-mac_LAYER-gclplusplus_ZONE_NS	116.3+-14.8	91.8+-23.4	<0.000001
OCT-mac_LAYER-gclplusplus_ZONE_NI	117.1+-15.0	92.5+-23.5	<0.000001
OCT-mac_LAYER-gclplusplus_ZONE_I	107.1+-12.0	88.6+-19.0	<0.000001
OCT-mac_LAYER-gclplusplus_ZONE_TI	100.0+-9.4	85.5+-26.7	<0.000001
OCT-mac_LAYER-coroides_ZONE_TS	309.2+-66.5	308.0+-84.7	0.924
OCT-mac_LAYER-coroides_ZONE_S	294.8+-64.5	295.3+-86.1	0.275
OCT-mac_LAYER-coroides_ZONE_NS	234.0+-61.2	240.5+-83.0	0.423
OCT-mac_LAYER-coroides_ZONE_NI	233.8+-63.9	239.9+-82.2	0.634
OCT-mac_LAYER-coroides_ZONE_I	293.0+-65.7	289.7+-82.9	0.753
OCT-mac_LAYER-coroides_ZONE_TI	312.0+-70.2	305.7+-85.8	0.189
OCT-nerve_LAYER-rnflGlobal_ZONE_T	74.1+-18.4	52.1+-22.4	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-rnflGlobal_ZONE_S	127.6+-25.2	90.6+-36.1	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-rnflGlobal_ZONE_N	77.0+-18.3	59.0+-20.4	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-rnflGlobal_ZONE_I	134.2+-25.4	97.0+-37.3	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-rnfl_ZONE_T	73.9+-16.6	52.1+-22.4	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-rnfl_ZONE-TS	140.6+-28.7	96.5+-39.7	<0.000001

OCT-nerve_LAYER-rnfl_ZONE-NS	116.7+-29.8	85.9+-41.9	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-rnfl_ZONE-N	83.4+-19.0	63.2+-21.9	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-rnfl_ZONE-NI	129.8+-33.1	93.3+-39.7	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-rnfl_ZONE-TI	146.0+-30.2	105.4+-45.1	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-gcl_ZONE-T	52.6+-8.8	44.8+-10.3	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-gcl_ZONE-TS	42.2+-10.8	39.5+-9.9	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-gcl_ZONE-NS	43.0+-8.3	39.6+-10.4	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-gcl_ZONE-N	43.1+-6.4	38.8+-8.3	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-gcl_ZONE-NI	40.9+-8.4	38.3+-7.5	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-gcl_ZONE-TI	42.3+-9.9	39.6+-9.1	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-gclplusplus_ZONE-T	126.4+-19.7	96.8+-28.1	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-gclplusplus_ZONE-TS	182.5+-29.6	136.0+-41.5	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-gclplusplus_ZONE-NS	159.5+-31.4	125.4+-44.6	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-gclplusplus_ZONE-N	126.3+-20.9	102.0+-26.8	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-gclplusplus_ZONE-NI	170.4+-33.3	131.6+-41.6	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-gclplusplus_ZONE-TI	188.0+-30.7	145.0+-46.6	<0.000001
OCT-nerve_LAYER-coroides_ZONE-T	140.3+-49.0	158.9+-64.6	0.0001
OCT-nerve_LAYER-coroides_ZONE-TS	147.9+-51.8	161.3+-69.1	0.0167
OCT-nerve_LAYER-coroides_ZONE-NS	141.5+-53.2	152.3+-68.5	0.0840
OCT-nerve_LAYER-coroides_ZONE-N	137.7+-49.2	152.1+-54.4	0.0002
OCT-nerve_LAYER-coroides_ZONE-NI	123.5+-49.5	137.7+-62.5	0.0006
OCT-nerve_LAYER-coroides_ZONE-TI	123.3+-50.4	140.1+-66.5	0.0003

Apéndice 4: Espesores medios, desviaciones estándar y resultados de la prueba de Mann-Whitney para distinguir las variaciones en las capas maculares. Las divergencias notablemente significativas, corregidas por comparaciones múltiples, se resaltan en negrita para destacar las diferencias estructurales de la retina relacionadas con anomalías oculares.

Apéndice 5

Model	Logistic regression	Random Forest	Gradient Boosting	XGB	LGBM	Sgd	svc	Ada Boost	Extra Trees	Kneighbors
Average F1 Score	0.68	0.86	0.86	0.88	0.88	0.63	0.8	0.79	0.88	0.76
Average Cohen's Kappa	0.55	0.81	0.81	0.84	0.84	0.48	0.72	0.7	0.83	0.68
Average AUC Score	0.87	0.96	0.96	0.96	0.97	0.82	0.91	0.92	0.97	0.92
Average AUC-PR	0.75	0.93	0.91	0.93	0.94	0.7	0.83	0.86	0.94	0.89
Average Precision	0.7	0.88	0.88	0.9	0.9	0.65	0.82	0.8	0.9	0.92
Average Recall	0.67	0.84	0.85	0.87	0.87	0.62	0.79	0.77	0.86	0.65

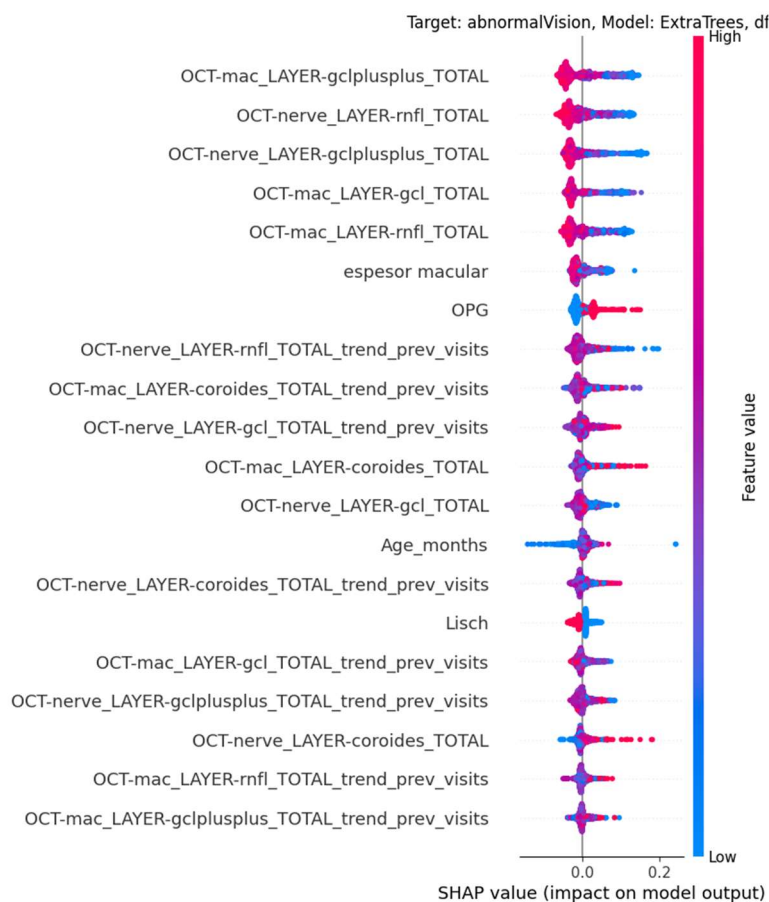
Apéndice 5: La tabla muestra una comparación lado a lado de diez clasificadores, resaltando el modelo de mejor rendimiento para cada métrica de evaluación en negrita para enfatizar el algoritmo más efectivo para la predicción diagnóstica basada en OCT, al utilizar toda la mácula y el nervio OCT para la predicción.

Apéndice 6

Model	Logistic regression	Random Forest	Gradient Boosting	XGB	LGBM	SGD	SVC	AdaBoost	Extra Trees	KNeighbors
Average F1 Score	0.64	0.87	0.82	0.87	0.87	0.57	0.78	0.72	0.88	0.77
Average Cohen's Kappa	0.5	0.82	0.75	0.82	0.81	0.39	0.68	0.6	0.83	0.69
Average AUC Score	0.84	0.96	0.94	0.96	0.96	0.75	0.9	0.89	0.97	0.93
Average AUC-PR	0.72	0.93	0.9	0.93	0.93	0.59	0.82	0.82	0.94	0.88
Average Precision	0.66	0.89	0.84	0.89	0.89	0.58	0.79	0.73	0.9	0.9
Average Recall	0.63	0.86	0.81	0.86	0.85	0.56	0.76	0.7	0.86	0.68

Apéndice 6: La tabla muestra una comparación lado a lado de diez clasificadores, resaltando el modelo de mejor rendimiento para cada métrica de evaluación en negrita para enfatizar el algoritmo más efectivo para la predicción diagnóstica basada en OCT, al utilizar solo las capas totales de la mácula y el nervio OCT para la predicción.

Apéndice 7



Apéndice 7: El SHAP Summary Plot para las mediciones totales de OCT muestra el impacto de las características de medición total de OCT en la capacidad del modelo para predecir la visión anormal. El impacto de cada característica se mide mediante su valor SHAP, representado en el eje horizontal, donde valores más altos indican una influencia más fuerte en la predicción de la visión anormal. Las características se enumeran en orden descendente de importancia, con el color rosa indicando un valor de característica más alto y el azul denotando un valor más bajo. [Esta visualización ayuda a discernir qué características de OCT tienen el efecto más sustancial en la salida del modelo.](#)