

Monografía breve

Tomografía de coherencia óptica en población pediátrica: diferencias con la población adulta y pautas a tener en cuenta a la hora de interpretar los mapas de grosor

Optical coherence tomography in pediatric population: differences with the adult population and guidelines to take into account when interpreting thickness maps

Alicia Muñoz Gallego, Pilar Tejada Palacios

Hospital Universitario 12 de Octubre

Resumen

Actualmente, la tomografía de coherencia óptica se ha convertido en una herramienta indispensable en la práctica diaria de la oftalmología pediátrica. Sin embargo, para su correcta interpretación, debemos tener en cuenta que los valores de referencia para los diferentes grosores en niños no son iguales a los adultos. Por ello, para evitar realizar fallos diagnósticos es imprescindible conocer las características especiales de la población pediátrica.

Palabras clave: *Tomografía de coherencia óptica, base de datos normativa, base de datos de referencia, niños, pediatría, mácula, capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares, papila, disco óptico, complejo de células ganglionares, células ganglionares.*

Summary

Nowadays, optical coherence tomography has become an indispensable tool in pediatric ophthalmology daily practice. However, it is important to know for its correct interpretation, that the reference values for the different thicknesses in children are not the same as in adults. Therefore, to avoid making diagnosis errors, it is essential to know the special characteristics of the pediatric population.

Key words: *Optical coherence tomography, normative database, reference database, children, pediatrics, macula, peripapillary retinal nerve fiber layer, papilla, optic disc, ganglion cell complex, ganglion cell.*

Correspondencia:

Alicia Muñoz Gallego

Hospital 12 de Octubre de Madrid. Servicio de Oftalmología

Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España

amunozg@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

La oftalmología pediátrica es una subespecialidad de la oftalmología que engloba muy diversas y a la vez complejas patologías con la particularidad de que la exploración de los pacientes pediátricos, que en muchas ocasiones no colaboran apropiadamente, es especialmente difícil. La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una prueba de imagen no invasiva, rápida y no dolorosa que aporta información muy precisa y valiosa en el diagnóstico y seguimiento de numerosas patologías tales como las neuropatías ópticas, anomalías del nervio óptico, distrofias retinianas, e incluso lesiones o enfermedades intracraneales. Los últimos dispositivos de OCT incluyen una base de datos realizada con datos extraídos de exploraciones realizadas a adultos, lo que limita su aplicación en niños. Como consecuencia, no se dispone de valores de referencia para niños y adolescentes por debajo de los 18 años. Todos los dispositivos de OCT generan al final de la captura de imagen un mapa de grosores en el cual cada sector está señalado con un color. Este color identifica si ese grosor del paciente explorado se encuentra dentro de los límites de la normalidad (al cual suelen asignar el color verde) o por encima o debajo de la normalidad. Si tenemos en cuenta que el mapa de grosor por colores que nos aporta la OCT está realizado comparando los grosores obtenidos en las diferentes estructuras de un paciente pediátrico con la base de datos de adultos, la primera pregunta que deberíamos hacernos es si los valores entre estas dos poblaciones son intercambiables.

Al igual que en pediatría se utilizan valores de referencia pediátricos para cosas tan básicas como el peso y la altura, de manera que hay tablas de referencia según el sexo o la edad, que son factores modificadores, las bases de datos normativas pediátricas para OCT son verdaderamente necesarias para poder tomar decisiones fundamentadas en la práctica clínica (1). Conocer los factores modificadores de estos parámetros es igualmente algo básico (1). Los rangos de referencia que se suelen considerar son los que incluyen al 95% de la población «normal»

o, lo que es lo mismo, la media poblacional ± 2 desviaciones estándar (2).

A continuación, realizaremos una revisión bibliográfica sobre el tema y explicaremos los resultados de nuestro estudio de investigación realizado con la OCT Topcon 3D 2000 (Topcon Corporation, Tokio, Japón). En nuestro estudio, además de buscar los datos de referencia de los diferentes parámetros para la población pediátrica, también se evaluaron los factores modificadores (edad, sexo y equivalente esférico [EE]) y, lo que es más importante, valoramos si realmente existiría un cambio cualitativo importante en la interpretación de las imágenes de OCT en población pediátrica si nuestros dispositivos tuviesen una base de datos normativa pediátrica integrada (3). Por otro lado, buscamos los diferentes patrones de grosor que podrían existir en la población pediátrica sana y analizamos los límites de simetría interocular que podrían considerarse dentro de la normalidad en nuestra muestra de niños sanos para cada uno de los parámetros y si hubiera algún factor modificador de esta simetría (3). Para ello, en este estudio se reclutaron 140 niños sanos españoles entre 5 y 18 años, de los cuales sólo 126 cumplieron los criterios de inclusión (3). Todos los detalles del estudio se pueden consultar en la publicación extensa realizada (3). Debemos tener en cuenta que los valores numéricos de referencia aportados por los diferentes estudios que a partir de ahora se irán mencionando, sólo son válidos para cada dispositivo de OCT, dado que cada uno de ellos tiene diferentes softwares y diferente segmentación de las estructuras del ojo. Sin embargo, las conclusiones extraídas, sí podrían ser extrapolables al uso general de cualquier OCT en niños.

OCT MACULAR

Actualmente, la OCT macular se usa principalmente para evaluar los cambios estructurales que aparecen en la mácula en las diferentes enfermedades de la retina. También sirven de apoyo los mapas de grosor ya que nos ayudan a controlar la evolución y la res-

puesta al tratamiento de estas patologías retinianas. Sin embargo, diferentes autores han reportado que la OCT puede tener también un papel muy importante en el diagnóstico de las distrofias retinianas, ya que el grosor retiniano puede verse afectado en etapas precoces, sobre todo en las capas externas de la retina (4-6). Thomas y col sugirieron que la OCT jugaría un papel muy importante para complementar el diagnóstico clínico y predecir el pronóstico de los pacientes con nistagmus infantil (7). Antes de la aparición de la OCT, las pruebas electrofisiológicas, eran las que principalmente se utilizaban para diagnosticar a estos pacientes de entrada. Estas pruebas no siempre están disponibles de manera rápida en todos los centros como la OCT para poder orientar el diagnóstico.

En cuanto a los factores modificadores del grosor macular en niños sanos, en nuestro estudio encontramos en el análisis multivariante una correlación positiva estadísticamente significativa entre el EE y el grosor promedio, el volumen total y el grosor de los cuadrantes temporal e inferior del anillo externo (3,8). Además, encontramos que el grosor promedio, el grosor central y todos los cuadrantes del anillo interno eran más gruesos en niños (3,8). Esto es congruente con los resultados reportados por otros autores (9,10). Sin embargo, en la literatura también hay investigaciones que no encuentran correlación entre el grosor macular y el sexo (11-13). Nosotros no encontramos diferencias entre los diferentes grupos de edad en este estudio, al igual que estudios previos (11,14,15). Sin embargo, otros autores sí han encontrado un ligero aumento del grosor mínimo central con la edad (10,12,16-19).

En cuanto a los patrones de grosor macular, encontramos que, al igual que en publicaciones previas (3,10,15-17), el grosor de todos los cuadrantes temporales fue más fino que el de los nasales, superiores e inferiores. Tal y como otros autores han reportado previamente, en el anillo externo, el área nasal fue la más gruesa debido a la convergencia de las fibras nerviosas retinianas en la cabeza del nervio óptico (3,9,15,16,20-22). Los valores del anillo inter-

no fueron significativamente más gruesos que los del anillo externo, tal y como concluyen trabajos previos en niños (9,9,15,17,21) y adultos (22). Como era de esperar, el mínimo grosor foveal fue el más fino y el anillo interno el más grueso (3,9,9,10,15-17,19,21).

Al comparar la categoría de color que asignaba el software actual de la OCT realizado con una base de datos de adultos y la categoría de grosor que se le hubiera asignado si este mismo dispositivo hubiera tenido nuestra base de datos pediátrica integrada, encontramos que la base de datos de adultos sólo detectó un 49% de los valores extremos o considerados fuera de la normalidad (\leq percentil5 y $>$ p95) (8). En nuestro caso, 31 de 126 ojos (24,6%) se clasificaron en 1 o más parámetros con una categoría diferente de color, habiendo discrepancias en 112 parámetros (8). En 58 de estos 112 parámetros (51,8%), se asignó una categoría de percentil inferior al utilizar la base de datos pediátrica, mientras que en 54 casos (48,2%), se asignó una categoría superior (3,8).

En cuanto a la simetría interocular, en nuestro estudio analizamos la simetría interocular absoluta, es decir obteniendo siempre los valores en positivo. Los límites para el p95 de la simetría interocular absoluta estuvieron entre 12 y 17 μ m (8). Existen otras publicaciones previas de simetría interocular macular realizadas con otros dispositivos de OCT (11,23,24) y, por tanto, los valores numéricos no son intercambiables con los reportados en nuestro estudio. Además, encontramos que estos límites normales de simetría interocular en algunos cuadrantes podrían modificarse por la diferencia interocular de EE y podrían ser discretamente mayores en niños (3,8).

OCT DE CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS RETINIANAS PERIPAPILARES (CFNRp)

En la OCT de CFNRp tiene un papel crucial la correcta interpretación del mapa de grosores, ya que es lo que nos puede orientar en casos de sospecha de enfermedades como el glaucoma. Por tanto, en este caso, conocer las diferencias

que existen entre la población pediátrica y la adulta tiene una importancia aún mayor.

En cuanto a los factores modificadores del grosor de CFNRp, encontramos en nuestro estudio una correlación positiva estadísticamente positiva entre el grosor de los sectores 2, 4 y 6 con el EE y una correlación negativa entre el sector 8 y el EE (3). En general, en estudios previamente publicados realizados en población pediátrica con otros dispositivos de OCT, se ha encontrado una correlación positiva entre el EE y diferentes sectores de la CFNRp (9,12,16,17,25-29). Esta correlación también ha sido reportada en población adulta (30,31). Por tanto, tal y como concluyeron Lee y col, el grosor de la CFNRp medido con SD-OCT se infraestima en pacientes miopes y se sobreestima en pacientes hipermetropes (32). Dado que no se ha encontrado una explicación clara a la variación del grosor de CFNRp con el EE, algunos autores han propuesto que el diámetro real del scan circular en un ojo miope con mayor longitud axial (LA), es mayor que el diámetro predefinido, reduciendo la medida de la CFNRp (33). En nuestro estudio no encontramos correlación entre el grosor de CFNRp y la edad (3), al igual que otras investigaciones previas (9,12-14,17,25,27,34-37). Tampoco encontramos variaciones en el grosor de la CFNRp con el sexo (3), tal y como otros autores concluyeron previamente (9,12,17,34,35,38). Sin embargo, hay alguna publicación previa que concluye que el grosor de algún sector o cuadrante es mayor en niños (39,40) y en niñas (26).

En cuanto a los patrones, el grosor de CFNRp cumplió la regla ISNT en casi la mitad de los pacientes (3), al igual que otros estudios reportados previamente, tanto en niños (13,14,21,26,27,34,38,41-44) como en adultos (30,45).

Al comparar los valores de referencia obtenidos en nuestra población pediátrica para el grosor de la CFNRp con los valores de referencia publicados previamente en población adulta con el mismo modelo de OCT, podemos comprobar cómo los valores por cuadrantes de nuestro estudio siempre están por debajo (3). En cuanto a la asignación por categorías de co-

lor según el grosor de la CFNRp, encontramos que la base de datos de adultos sólo detectó 2 de los 30 valores anormalmente bajos de CFNRp ($\leq p5$) por cuadrantes y 17 de los 88 valores por sectores que hubieran sido catalogados como por debajo de la normalidad con nuestra base de datos pediátrica(3). Y, no sólo eso, sino que la mayoría de los valores catalogados como anormalmente altos ($> p95$) con la OCT actual que incluye la base de datos de adultos, hubieran sido clasificados como dentro de la normalidad con la base de datos pediátrica (88% por cuadrantes y 72% por sectores) (3). Todo esto implica, indudablemente, evidentes fallos en el diagnóstico (3).

El ser humano pierde aproximadamente 5.000 axones de la CFNRp cada año desde su nacimiento, lo que son aproximadamente 2.500 al año antes de los 50 años y 7.500 al año a partir de los 50 años (46). Está descrito en adultos la existencia de un adelgazamiento progresivo en el grosor de la CFNRp con la edad de entre 0,16 y 0,44 μm (47,48). Este adelgazamiento también ha sido reportado por Nagai-Kusuhara y col. (49). Parikh y col describieron esta pérdida como 2 μm aproximadamente por década, concluyendo que esta pérdida sería de unos 7.500 axones del total de 1.000.000 que tiene un adulto normal (0,75% al año) (48). Esta pérdida axonal que se produce en adultos también ha sido reportada con estudios de CFNRp con OCT (50,51) y con estudios histológicos (52,53). Es, por tanto, sabido que esta pérdida fisiológica axonal no es significativa hasta la quinta década de la vida (48), es por esto que probablemente en nuestro estudio no hayamos podido encontrar variaciones en el grosor de la CFNRp con la edad. Por tanto, parece que no existe pérdida de CFNRp en la edad infantil, por lo que la edad no debería tenerse en cuenta en niños (3). Todo esto apoya de nuevo el hecho de que los valores de referencia de adultos para el grosor de CFNRp no son válidos a la hora de examinar niños (3).

Los valores del p95 de la simetría interocular absoluta del grosor de la CFNRp en niños variaron entre 14,50 y 19,00 μm en los 4 cuadrantes (3). Encontramos además una corre-

lación positiva estadísticamente significativa entre la diferencia interocular absoluta EE y la diferencia absoluta interocular en el grosor de CFNRp en el sector 11 (3). Hay otros estudios previos publicados que reportan los rangos de normalidad para la simetría interocular del grosor de la CFNRp en niños realizados con otros dispositivos de OCT (24,39,54,55).

PARÁMETROS DEL DISCO ÓPTICO ANALIZADOS CON OCT

No todos los dispositivos de OCT analizan los parámetros del disco óptico. Ese no es el caso de la OCT Topcon 3D 2000 y, por ese motivo sí pudimos analizar estos parámetros en un total de 90 pacientes de nuestra muestra (3).

En nuestro caso, no encontramos ninguna correlación estadísticamente significativa en ninguno de los parámetros al realizar el análisis multivariante con la edad, el EE o el sexo (3).

En el estudio clínico ante una sospecha de glaucoma, ya es conocido que la asimetría interocular en el cociente C/D se considera un factor predictor de daño axonal futuro en pacientes con hipertensión ocular (56,57). Altemir y col sugirieron establecer la diferencia interocular en el cociente C/D en 0,25 como patológico (24). Pawar y col definieron este límite en 0,22 (38). En nuestro estudio, la asimetría papilar en el cociente C/D dentro de la normalidad fue de 0,17 teniendo en cuenta el p90 y 0,24 tomando como referencia el p95 (3). Por lo tanto, nuestros valores son similares a los de los estudios mencionados. De hecho, estudios previos realizados en población adulta, han concluido que un 24% de los paciente con glaucoma tiene una asimetría $\geq 0,2$ en este cociente comparado con un 6% de los pacientes sanos (58).

OCT DEL COMPLEJO DE CÉLULAS GANGLIONARES (CCG)

El CCG es la suma de la capa de fibras nerviosas retinianas maculares (CFNRm) y la capa de células ganglionares-capa plexiforme inter-

na (CG-CPI). Actualmente tiene una aplicación importante en las subespecialidades de glaucoma y neurooftalmología.

En cuanto a los patrones de grosor, en nuestro estudio el grosor de la CFNRm en el cuadrante inferior fue significativamente más grueso que en el cuadrante superior (3,59). No encontramos ningún patrón de grosor en la CG-CPI (3,59). Totan y col, por el contrario, encontraron que la medición más gruesa de CG-CPI era en el cuadrante superior (60).

El análisis de regresión multivariante confirmó la asociación positiva estadísticamente significativa entre la edad y la CFNRm y entre el EE y la CG-CPI (3,59). Dos grupos de investigación chinos encontraron también una correlación positiva entre el grosor de CG-CPI y el EE en niños (61,62). Por otro lado, Jin y col no encontraron diferencias en el grosor de CG-CPI entre diferentes grupos refractivos, aunque sí encontraron una correlación negativa con la edad (63). Totan y col describieron una correlación entre la edad y el cuadrante inferior, el sector superonasal y el grosor mínimo de CG-CP (60). Al igual que otros autores (60), no encontramos variación con el sexo.

Al comparar la categoría de color asignada por la base de datos de adultos y nuestra base de datos pediátrica, encontramos que el software actual que incluye la base de datos de adultos identificó sólo 1 de cada 7 valores que se encontraban por debajo de la normalidad en nuestra muestra (3,59). Totan y col también encontraron en su estudio mediciones más gruesas en el CCG de los niños con la OCT Cirrus HD (Versión 6.0; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) al comparar sus resultados con estudios previos realizados en población adulta (64).

En cuanto a la simetría interocular, los puntos de corte de simetría interocular considerados dentro de la normalidad estuvieron entre 3,0 y 4,5 μm para el grosor de la CFNRm y entre 2,5 y 3,0 μm para la CG-CPI (3,65). Además, encontramos una correlación estadísticamente significativa en los grupos de diferencia interocular de EE ($EE < 0,75D$ y $\geq 0,75D$) y la diferencia interocular absoluta del CFNRm

superior y CFNRm total (3,65). Hasta lo que conocemos no hay otros estudios previos publicados que aporten datos de simetría interocular en el CCG en niños.

CÓMO INTERPRETAR UNA OCT REALIZADA A UN NIÑO

Requisitos imprescindibles para considerar una captura de OCT válida

A la hora de realizar la captura de imagen de OCT de un paciente, es recomendable explicar previamente en qué consiste la prueba y de qué manera debe colaborar al propio niño. Es muy importante asegurarse de que el paciente coloca bien la cabeza sobre la mentonera y apoya bien la frente. La cabeza no debe estar torcida en ninguno de los 3 planos del espacio, en cuyo caso, los valores obtenidos no corresponderían con el cuadrante o sector analizado en realidad. Así conseguiremos que la imagen obtenida esté bien centrada y sin movimientos. Además, para que la imagen sea válida, la captura debe realizarse con un scan continuo sin áreas blancas (causadas por interrupciones o parpadeos) y con una calidad de imagen adecuada según indica cada casa comercial.

Datos del paciente para tener en cuenta

Debemos conocer el sexo del paciente, la fecha de nacimiento, el origen y el EE (de la refracción ciclopléjica) de cada uno de los ojos.

Cómo interpretar los mapas de grosores

En general, para considerar que un valor se encuentra dentro del rango de la normalidad, éste debe situarse entre el p5 y p95. Si se sitúa por debajo del p5 se suele considerar que está por debajo de la normalidad y si está por encima del p95, que este grosor está por encima de la normalidad. Además, es importante conocer que, en general, las bases de datos que tenemos a nuestro alcance (tanto a través de publicaciones como las bases de datos de adultos incluidas en los softwares) suelen estar realizadas en población sana con refracciones ciclopléjicas de alrededor de $\pm 5,5$ dioptrías de EE como mucho.

Dado que ninguno de los dispositivos actualmente comercializados, disponen integrada una base de datos normativa pediátrica, lo ideal sería disponer de una base de datos pediátrica para el dispositivo de OCT que estemos utilizando en cada momento. Hay numerosas publicaciones al respecto con numerosos dispositivos diferentes de OCT, varias de ellas en población española (1) (tabla 1).

En el caso de que no haya ningún estudio realizado en población española con nuestro dispositivo habitual de OCT, debemos recurrir preferiblemente a estudios realizados con ese mismo dispositivo en población pediátrica europea. En su ausencia, podríamos utilizar bases de datos pediátricas realizadas en niños de otro origen geográfico. Esto es debido a que aún no está claro si hay diferencias relevantes de grosor según el origen del paciente (3).

Además, hay ciertos conceptos que son de gran utilidad para poder interpretar una OCT:

Tabla 1. Resumen de las publicaciones en las que se reportan bases de datos normativas pediátricas para OCT en niños sanos españoles (1)

Capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares	OCT Cirrus (Carl Zeiss Meditec)	Barrio-Barrio y col(9) Elía y col(34)
	OCT Topcon 3D 2000 (Topcon Corporation)	Muñoz-Gallego y col(3)
	OCT Spectralis (Heidelberg Engineering)	Pérez-García y col(12)
Mácula	OCT Cirrus (Carl Zeiss Meditec)	Barrio-Barrio y col(9)
	OCT Topcon 3D 2000 (Topcon Corporation)	Muñoz-Gallego y col(3,8)
	OCT Spectralis (Heidelberg Engineering)	Pérez-García y col(12)
Complejo de células ganglionares	OCT Topcon 3D 2000 (Topcon Corporation)	Muñoz-Gallego y col (3,59,65)

– Si la refracción ciclopléjica de nuestro paciente es alta, es posible que cualquier base de datos no sea suficientemente precisa para esclarecer si los grosores de nuestro paciente son normales o no. En ese caso, el principal uso de la OCT sería vigilar la evolución del paciente mediante la realización de OCT seriadas.

– Si la refracción de nuestro paciente es bastante simétrica entre ambos ojos, aunque sabemos que hay variaciones de grosor fisiológicas entre ambos ojos, estas diferencias interoculares no serán muy llamativas a priori. Si hay una asimetría importante en los grosores, esto debería hacernos sospechar la existencia de una patología subyacente.

– Debemos tener en cuenta que hay factores modificadores de los grosores de las diferentes estructuras del ojo, de manera que la edad tiene una correlación positiva con la CFNRm, algunos sectores maculares son más gruesos en varones y, tanto el grosor macular, como de la CG-CPI y el de la CFNRp pueden verse modificados por el EE.

– Si tenemos presente cómo suelen ser los patrones de grosor en general, seremos capaces de sospechar si ciertas mediciones no cumplen el patrón general. Por ejemplo, en el caso de la mácula, el grosor del anillo interno es mayor que el del anillo externo.

– Debemos tener en cuenta que, en general, el grosor de la CFNRp en los niños es más grueso que en los adultos, por lo que las OCT actuales sobreestiman los valores situados dentro de la normalidad y diagnostican más valores situados por encima de la normalidad de lo que deberían en niños. Esto se traduce en que es más difícil detectar un adelgazamiento real de la CFNRp en niños con los softwares actuales, y que se diagnostican en exceso los engrosamientos de la CFNRp si nos fiamos del mapa de grosor que generan las OCT actualmente (lo que sería un exceso de diagnósticos de edemas de papila).

– Ante la duda, no debemos establecer el diagnóstico de una patología sólo con la imagen o el mapa de grosor que nos aporta la OCT. Lo mejor en ese caso sería evaluar si existe algún cambio a lo largo del seguimiento del pacien-

te. Además, siempre debemos tener en cuenta otros datos clínicos y objetivos del paciente como pueden ser la agudeza visual, la presión intraocular, la paquimetría y el aspecto del segmento anterior y posterior del ojo.

La OCT se ha convertido actualmente en una herramienta fundamental en cualquier consulta de oftalmología. Sin embargo, el conocimiento de las bases de datos normativas es fundamental para evitar errores diagnósticos. De nuevo se repite en medicina que los niños no son iguales a los adultos y, por tanto, es imprescindible prestar atención a las pequeñas diferencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz-Gallego A, Rodríguez-Salgado M, de la Cruz J, López-López C, Cañas-Zamarra I, Tejada-Palacios P. Paediatric optical coherence tomography normative databases: A real need. Arch Soc Espanola Oftalmol. diciembre de 2019; 94(12): 591-7.
2. Huerta Aragonés J, Cela de Julián E. Hematología práctica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. En: AEPap (ed) Curso de Actualización en Pediatría 2018. Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 507-26.
3. Alicia Muñoz Gallego. Estudio de tomografía de coherencia óptica ocular en niños sanos: nervio óptico, mácula y capa de células ganglionares. Tesis doctoral. [Internet]. 2019. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/62826/1/T41994.pdf>.
4. Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, Chan A, Drexler W, Schuman JS, et al. Ultra-high resolution optical coherence tomography assessment of photoreceptors in retinitis pigmentosa and related diseases. Am J Ophthalmol. diciembre de 2006; 142(6): 945-52.
5. Lim JI, Tan O, Fawzi AA, Hopkins JJ, Gil-Flamer JH, Huang D. A pilot study of Fourier-domain optical coherence tomography of retinal dystrophy patients. Am J Ophthalmol. septiembre de 2008; 146(3): 417-26.
6. Hood DC, Lin CE, Lazow MA, Locke KG, Zhang X, Birch DG. Thickness of receptor and post-receptor retinal layers in patients with retinitis pigmentosa measured with frequency-domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. mayo de 2009; 50(5): 2328-36.
7. Thomas MG, Gottlob I. Optical coherence tomography studies provides new insights into diagnosis and prognosis of infantile nystagmus: a review. Strabismus. diciembre de 2012; 20(4): 175-80.
8. Muñoz-Gallego A, Torres-Peña JL, Rodríguez-Salgado M, Ortueta-Olartecoechea A, López-López C, De la Cruz J, et al. Measurement of macular thick-

- ness with optical coherence tomography: impact of using a paediatric reference database and analysis of interocular symmetry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 29 de agosto de 2020;
9. Barrio-Barrio J, Noval S, Galdós M, Ruiz-Canela M, Bonet E, Capote M, et al. Multicenter Spanish study of spectral-domain optical coherence tomography in normal children. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. febrero de 2013; 91(1): e56-63.
 10. Chopovska Y, Jaeger M, Rambow R, Lorenz B. Comparison of central retinal thickness in healthy children and adults measured with the Heidelberg Spectralis OCT and the zeiss Stratus OCT 3. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd*. 2011; 225(1): 27-36.
 11. Molnar A, Holmström G, Larsson E. Macular thickness assessed with spectral domain OCT in a population-based study of children: normative data, repeatability and reproducibility and comparison with time domain OCT. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. agosto de 2015; 93(5): 470-5.
 12. Pérez-García D, Ibañez-Alperete J, Remón L, Cristóbal JÁ, Sanchez-Cano A, Pinilla I. Study of spectral-domain optical coherence tomography in children: normal values and influence of age, sex, and refractive status. *Eur J Ophthalmol*. abril de 2016; 26(2): 135-41.
 13. Yanni SE, Wang J, Cheng CS, Locke KI, Wen Y, Birch DG, et al. Normative reference ranges for the retinal nerve fiber layer, macula, and retinal layer thicknesses in children. *Am J Ophthalmol*. febrero de 2013; 155(2): 354-360.e1.
 14. Turk A, Ceylan OM, Arici C, Keskin S, Erdurman C, Durukan AH, et al. Evaluation of the nerve fiber layer and macula in the eyes of healthy children using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. marzo de 2012; 153(3): 552-559.e1.
 15. Eriksson U, Holmström G, Alm A, Larsson E. A population-based study of macular thickness in full-term children assessed with Stratus OCT: normative data and repeatability. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. noviembre de 2009; 87(7): 741-5.
 16. Huynh SC, Wang XY, Rochtchina E, Mitchell P. Distribution of macular thickness by optical coherence tomography: findings from a population-based study of 6-year-old children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. junio de 2006; 47(6): 2351-7.
 17. Queirós T, Freitas C, Guimarães S. [Normative Database of Optical Coherence Tomography Parameters in Childhood]. *Acta Médica Port*. abril de 2015; 28(2): 148-57.
 18. Read SA, Collins MJ, Vincent SJ, Alonso-Caneiro D. Macular retinal layer thickness in childhood. *Retina Phila Pa*. junio de 2015; 35(6): 1223-33.
 19. Güragaç FB, Totan Y, Güler E, Tenlik A, Ertuğrul İG. Normative Spectral Domain Optical Coherence Tomography Data in Healthy Turkish Children. *Semin Ophthalmol*. 21 de enero de 2016; 1-7.
 20. Chan A, Duker JS, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. febrero de 2006; 124(2): 193-8.
 21. El-Dairi MA, Asrani SG, Enyedi LB, Freedman SF. Optical coherence tomography in the eyes of normal children. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. enero de 2009; 127(1): 50-8.
 22. Garcia-Martin E, Pinilla I, Idoipe M, Fuertes I, Pueyo V. Intra and interoperator reproducibility of retinal nerve fibre and macular thickness measurements using Cirrus Fourier-domain OCT. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. febrero de 2011; 89(1): e23-29.
 23. Al-Haddad C, Antonios R, Tamim H, Nouredin B. Interocular symmetry in retinal and optic nerve parameters in children as measured by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. abril de 2014; 98(4): 502-6.
 24. Altemir I, Oros D, Elia N, Polo V, Larrosa JM, Pueyo V. Retinal asymmetry in children measured with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. diciembre de 2013; 156(6): 1238-1243.e1.
 25. Ayala M, Ntoula E. Retinal Fibre Layer Thickness Measurement in Normal Paediatric Population in Sweden Using Optical Coherence Tomography. *J Ophthalmol*. 2016; 2016: 1-6.
 26. Zhu B-D, Li S-M, Li H, Liu L-R, Wang Y, Yang Z, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in a population of 12-year-old children in central China measured by iVue-100 spectral-domain optical coherence tomography: the Anyang Childhood Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. diciembre de 2013; 54(13): 8104-11.
 27. Salchow DJ, Oleynikov YS, Chiang MF, Kennedy-Salchow SE, Langton K, Tsai JC, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in normal children measured with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. mayo de 2006; 113(5): 786-91.
 28. Qian J, Wang W, Zhang X, Wang F, Jiang Y, Wang W, et al. Optical coherence tomography measurements of retinal nerve fiber layer thickness in chinese children and teenagers. *J Glaucoma*. octubre de 2011; 20(8): 509-13.
 29. Choi S-W, Lee S-J. Thickness changes in the fovea and peripapillary retinal nerve fiber layer depend on the degree of myopia. *Korean J Ophthalmol KJO*. diciembre de 2006; 20(4): 215-9.
 30. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, Cantor L, Savell J, et al. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmol*. 2007; 114(6): 1046-52.
 31. Cheung CY, Chen D, Wong TY, Tham YC, Wu R, Zheng Y, et al. Determinants of quantitative optic nerve measurements using spectral domain optical coherence tomography in a population-based sample of non-glaucomatous subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 20 de diciembre de 2011; 52(13): 9629-35.

32. Lee J, Kim NR, Kim H, Han J, Lee ES, Seong GJ, et al. Negative refraction power causes underestimation of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in spectral-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* septiembre de 2011; 95(9): 1284-9.
33. Huang D, Chopra V, Lu AT, Tan O, Francis B, Varma R. Does Optic Nerve Head Size Variation Affect Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurement by Optical Coherence Tomography? *27. 2012; 53(8): 4990-7.*
34. Elía N, Pueyo V, Altemir I, Oros D, Pablo LE. Normal reference ranges of optical coherence tomography parameters in childhood. *Br J Ophthalmol.* mayo de 2012; 96(5): 665-70.
35. Larsson E, Eriksson U, Alm A. Retinal nerve fiber layer thickness in full-term children assessed with Heidelberg retinal tomography and optical coherence tomography: normal values and interocular asymmetry. *Acta Ophthalmol (Copenh).* marzo de 2011; 89(2): 151-8.
36. Tsai D-C, Huang N, Hwu J-J, Jueng R-N, Chou P. Estimating retinal nerve fiber layer thickness in normal schoolchildren with spectral-domain optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol.* julio de 2012; 56(4): 362-70.
37. Ahn H-C, Son H-W, Kim JS, Lee JH. Quantitative analysis of retinal nerve fiber layer thickness of normal children and adolescents. *Korean J Ophthalmol KJO.* septiembre de 2005; 19(3): 195-200.
38. Pawar N, Maheshwari D, Ravindran M, Ramakrishnan R. Interocular symmetry of retinal nerve fiber layer and optic nerve head parameters measured by Cirrus high-definition optical coherence tomography in a normal pediatric population. *Indian J Ophthalmol.* octubre de 2017; 65(10): 955-62.
39. Huynh SC, Wang XY, Burlutsky G, Mitchell P. Symmetry of optical coherence tomography retinal measurements in young children. *Am J Ophthalmol.* marzo de 2007; 143(3): 518-20.
40. Huynh SC, Wang XY, Rochtchina E, Crowston JG, Mitchell P. Distribution of optic disc parameters measured by OCT: findings from a population-based study of 6-year-old Australian children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* agosto de 2006; 47(8): 3276-85.
41. Huynh SC, Wang XY, Rochtchina E, Mitchell P. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in a population of 6-year-old children: findings by optical coherence tomography. *Ophthalmology.* septiembre de 2006; 113(9): 1583-92.
42. Huynh SC, Wang XY, Burlutsky G, Rochtchina E, Stapleton F, Mitchell P. Retinal and optic disc findings in adolescence: a population-based OCT study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* octubre de 2008; 49(10): 4328-35.
43. Dave P, Jethani J, Shah J. Applicability of the ISNT and IST rules on retinal nerve fiber layer measurement on spectral-domain optical coherence tomography in normal Indian children. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol.* octubre de 2015; 253(10): 1795-9.
44. Rao A, Sahoo B, Kumar M, Varshney G, Kumar R. Retinal nerve fiber layer thickness in children <18 years by spectral-domain optical coherence tomography. *Semin Ophthalmol.* marzo de 2013; 28(2): 97-102.
45. Seibold LK, Mandava N, Kahook MY. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness in normal eyes using time-domain and spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* diciembre de 2010; 150(6): 807-14.
46. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 15 de mayo de 1989; 107(5): 453-64.
47. Alamouti B, Funk J. Retinal thickness decreases with age: an OCT study. *Br J Ophthalmol.* julio de 2003; 87(7): 899-901.
48. Parikh RS, Parikh SR, Sekhar GC, Prabakaran S, Babu JG, Thomas R. Normal age-related decay of retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology.* mayo de 2007; 114(5): 921-6.
49. Nagai-Kusuhara A, Nakamura M, Fujioka M, Tatsumi Y, Negi A. Association of retinal nerve fiber layer thickness measured by confocal scanning laser ophthalmoscopy and optical coherence tomography with disc size and axial length. *Br J Ophthalmol.* febrero de 2008; 92(2): 186-90.
50. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* mayo de 1995; 113(5): 586-96.
51. Varma R, Bazzaz S, Lai M. Optical tomography-measured retinal nerve fiber layer thickness in normal latinos. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* agosto de 2003; 44(8): 3369-73.
52. Balazsi AG, Rootman J, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR. The effect of age on the nerve fiber population of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol.* junio de 1984; 97(6): 760-6.
53. Johnson BM, Miao M, Sadun AA. Age-related decline of human optic nerve axon populations. *Age.* 1987; 10: 5-9.
54. Budenz DL. Symmetry between the right and left eyes of the normal retinal nerve fiber layer measured with optical coherence tomography (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008; 106: 252-75.
55. Mwanza J-C, Durbin MK, Budenz DL, Cirrus OCT Normative Database Study Group. Interocular symmetry in peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured with the Cirrus HD-OCT in healthy eyes. *Am J Ophthalmol.* marzo de 2011; 151(3): 514-521.e1.

56. Fishman RS. Optic disc asymmetry. A sign of ocular hypertension. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. noviembre de 1970; 84(5): 590-4.
57. Quigley HA, Enger C, Katz J, Sommer A, Scott R, Gilbert D. Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. mayo de 1994; 112(5): 644-9.
58. Ong LS, Mitchell P, Healey PR, Cumming RG. Asymmetry in optic disc parameters: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. abril de 1999; 40(5): 849-57.
59. Muñoz-Gallego A, De la Cruz J, Rodríguez-Salgado M, Torres-Peña JL, de-Lucas-Viejo B, Ortueta-Olartecoechea A, et al. Assessment of macular ganglion cell complex using optical coherence tomography: Impact of a paediatric reference database in clinical practice. *Clin Experiment Ophthalmol*. mayo de 2019; 47(4): 490-7.
60. Totan Y, Gurağaç FB, Güler E. Evaluation of the retinal ganglion cell layer thickness in healthy Turkish children. *J Glaucoma*. julio de 2015; 24(5): e103-108.
61. Goh JP, Koh V, Chan YH, Ngo C. Macular Ganglion Cell and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Children With Refractive Errors-An Optical Coherence Tomography Study. *J Glaucoma*. julio de 2017; 26(7): 619-25.
62. Zhao Z, Jiang C. Effect of myopia on ganglion cell complex and peripapillary retinal nerve fibre layer measurements: a Fourier-domain optical coherence tomography study of young Chinese persons. *Clin Experiment Ophthalmol*. agosto de 2013; 41(6): 561-6.
63. Jin P, Zou H, Zhu J, Xu X, Jin J, Chang TC, et al. Choroidal and Retinal Thickness in Children With Different Refractive Status Measured by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. agosto de 2016; 168: 164-76.
64. Totan Y, Gurağaç FB, Güler E. Evaluation of the retinal ganglion cell layer thickness in healthy Turkish children. *J Glaucoma*. julio de 2015; 24(5): e103-108.
65. Muñoz-Gallego A, De la Cruz J, Rodríguez-Salgado M, Torres-Peña JL, Sambricio J, Ortueta-Olartecoechea A, et al. Interobserver reproducibility and interocular symmetry of the macular ganglion cell complex: assessment in healthy children using optical coherence tomography. *BMC Ophthalmol*. 24 de mayo de 2020; 20(1): 197.