

Olimpia Castillo Castejón

Hallazgos oftalmológicos en niños adoptados del este de Europa

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es
GONZALEZ VIEJO, MARIA INMACULADA
PUEYO ROYO, VICTORIA

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS EN NIÑOS
ADOPTADOS DEL ESTE DE EUROPA**

Autor

Olimpia Castillo Castejón

Director/es

**GONZALEZ VIEJO, MARIA INMACULADA
PUEYO ROYO, VICTORIA**

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2019



*Hallazgos oftalmológicos
en niños adoptados
del este de Europa*

OLIMPIA CASTILLO CASTEJÓN

TESIS DOCTORAL 2018
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Olimpia Castillo Castejón

*Hallazgos oftalmológicos en niños
adoptados del este de Europa*

Tesis doctoral
Diciembre 2018

Departamento de Obstetricia y Ginecología
Universidad de Zaragoza





Inmaculada González Viejo, Doctora en Medicina por la Universidad de Zaragoza

HACE CONSTAR

Que el trabajo de investigación titulado “HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS EN NIÑOS ADOPTADOS DEL ESTE DE EUROPA” que presenta Olimpia Castillo Castejón, Licenciada en Medicina y Cirugía para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, no existiendo impedimento alguno para su defensa como tesis doctoral.

Y para que conste a los efectos oportunos firmo el presente en

Zaragoza a 15 de Diciembre de 2018

Fdo. Dra. Inmaculada González Viejo



Victoria Pueyo Royo, Doctora en Medicina por la Universidad de Zaragoza

HACE CONSTAR

Que el trabajo de investigación titulado “HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS EN NIÑOS ADOPTADOS DEL ESTE DE EUROPA” que presenta Olimpia Castillo Castejón, Licenciada en Medicina y Cirugía para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, no existiendo impedimento alguno para su defensa como tesis doctoral.

Y para que conste a los efectos oportunos firmo el presente en

Zaragoza a 15 de Diciembre de 2018

Fdo. Dra. Victoria Pueyo Royo

*Hay niños que nacen de la barriga
y niños que nacen del corazón.*

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis directoras de tesis, la Dra. Inmaculada González Viejo y la Dra. Victoria Pueyo Royo. Macu, gracias por arrancar este proyecto tan especial y dejarme formar parte de él. Gracias por estar siempre cerca para cualquier cosa que haya podido necesitar. Gracias Victoria por tu infinita ayuda y por enseñarme lo bonito que es investigar. Gracias por hacer los límites invisibles.

Gracias al Servicio de Oftalmología del Hospital Miguel Servet por acogerme y hacerme sentir como en casa. Muy especialmente, gracias a todos los que forman la pequeña familia del Infantil, somos Divers!.

Gracias a la Diputación General de Aragón y a la Asociación de Familias Adoptantes de Aragón por su inestimable colaboración.

Gracias a todos los niños que han participado en este estudio y a sus padres. Me siento afortunada de haber podido trabajar con vosotros.

Gracias a mi padre, por enseñarme que si se cree y se trabaja, se puede. A mi madre, porque si hubiera más personas como tú, el mundo sería un sitio mejor. A Malu, Sebas, Nico y Paloma, no puedo estar más orgullosa de vosotros. A toda mi familia, gracias por estar ahí siempre aunque nos separen muchos kilómetros.

Y por último, gracias Fede. Gracias por demostrarme que en equipo todo es más fácil. Somos uno y de los buenos. Y gracias a mi otro Fede, por todas las horas que le he robado y que ahora prometo devolverle. Esta tesis es también vuestra. Os quiero.

ABREVIATURAS

Como criterio para las abreviaturas se han respetado los usos más frecuentes en la literatura y en la práctica habitual, conservando la forma inglesa en algunos casos.

ABCDEFV: *Atkinson Battery of Child Development for Examining Functional Vision*, Batería Atkinson de desarrollo infantil para examinar la visión funcional.

AFADA: Asociación de Familias Adoptantes de Aragón.

AV: agudeza visual.

arcmin: minutos de arco.

arcsec: segundos de arco.

BCEA: área de la elipse de contorno bivariante.

CCG: Capa de células ganglionares.

CEICA: Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón.

CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina.

CGL: Cuerpo geniculado lateral.

CS: Colículo superior.

DGA: Diputación General de Aragón.

DIVE: *Device for Integral Visual Examination.* Dispositivo para la exploración visual integral.

EOG: Electro-Oculograma.

EPR: Epitelio pigmentario de la retina.

GABA: Ácido -aminobutírico.

HD-OCT: High resolution optical coherence tomography. Tomografía de coherencia óptica de alta resolución.

LSD: Dietilamida de ácido lisérgico.

MSCBS: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

MT: Área medio temporal.

NOC: Nistagmus optocinético.

OCT: Tomografía de coherencia óptica.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR-PEV: Orientación reversa-Potenciales evocados visuales.

PC: perímetro cefálico.

PEV: Potenciales evocados visuales.

RM: resonancia magnética.

SAF: Síndrome alcohólico fetal.

SNC: Sistema nervioso central.

SOA: Sistema óptico accesorio.

SRT: tiempo de reacción sacádico, de las siglas en inglés saccadic time reaction.

TDH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

TEA: Trastornos del espectro autista.

TEAF: Trastornos del espectro alcohólico fetal.

TMP: Test de mirada preferencial.

TOMAL: *Test Of Memory and Learning.* Test de memoria y aprendizaje.

TVAS: *Test of Visual Analysis Skills.* Test de análisis de habilidades visuales.

TVPS-3: *Test of Visual Perceptual Skills-3rd edition.* Test de habilidades perceptivas visuales-3ª edición.

VOG: Vídeo-Oculograma.

ÍNDICE

01

INTRODUCCIÓN / 19

1.1 ADOPCIÓN INTERNACIONAL	21
1.1 (a) Factores de riesgo para la salud de los niños adoptados internacionalmente	22
1.1 (b) Origen: Europa del este	23
1.2 EL SISTEMA VISUAL	25
1.2 (a) Anatomía visual	25
1.2 (b) El procesamiento visual	32
1.2 (c) Los movimientos oculares y su control	36
1.3 DESARROLLO PRENATAL	40
1.3 (a) Embriología ocular	40
1.3 (b) Desarrollo de la función visual	43
1.4 TRASTORNOS DEL DESARROLLO: AGENTES TERATÓGENOS	44
1.5 EL SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL	46
1.5 (a) Código diagnóstico 4 dígitos	48
1.5 (b) Consecuencias oculares de la exposición prenatal a alcohol	50
1.6 EVALUACIÓN VISUAL	52
1.6 (a) Exploración básica	52
1.6 (b) Evaluación estructural	57
1.6 (c) Evaluación del procesamiento visual	59
1.6 (d) Evaluación del control oculomotor	63

02

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA / 67

03

HIPÓTESIS / 73

04

OBJETIVOS / 77

05

MATERIAL Y MÉTODOS / 81

5.1 TIPO DE ESTUDIO	83
5.1 (a) Diseño de la muestra	83
5.1 (b) Selección de la muestra	83
5.1 (c) Criterios de inclusión y exclusión	86
5.2 PROTOCOLO EXPLORATORIO	86
5.2 (a) Recogida de datos	86
5.2 (b) Exploración oftalmológica general	87
5.2 (c) Exploración estructural: Tomografía de Coherencia Óptica	88
5.2 (d) Evaluación de la función visual: Test cognitivos visuales	90
5.2 (e) Evaluación de la estabilidad de fijación: DIVE	93
5.2 (f) Antropometría	95
5.3 ANÁLISIS DE DATOS	96
5.3 (a) Estadística descriptiva	96
5.3 (b) Estadística analítica	96

06

RESULTADOS / 99

6.1 PROYECTO 1: Efectos de la exposición prenatal a alcohol, tabaco y otras drogas de abuso sobre el desarrollo retiniano	101
6.1 (a) Características de la población	101
6.1 (b) Resultados de función visual y fondo de ojo	101
6.1 (c) Resultados de las mediciones mediante OCT	103
6.2. PROYECTO 2: Anomalías retinianas medidas mediante tomografía de coherencia óptica en niños adoptados del Este de Europa	105
6.2 (a) Características de la población	105
6.2 (b) Resultados de función visual y fondo de ojo	105
6.2 (c) Resultados de las mediciones mediante OCT	106
6.2 (d) Antropometría	107
6.3. PROYECTO 3: Alteraciones visoperceptivas en niños con alto riesgo de exposición prenatal a alcohol	109
6.2 (a) Características de la población	109
6.2 (b) Resultados de función visual y fondo de ojo	109
6.3 (c) Resultados de los test cognitivos	110
6.3 (d) Antropometría	111
6.4. PROYECTO 4: Estudio de la estabilidad de la fijación mediante eye-tracker en niños adoptados del este de Europa	113
6.4 (a) Características de la población	113
6.4 (b) Resultados de función visual y fondo de ojo	114
6.4 (c) Antropometría	114
6.4 (d) Resultados de estabilidad de la fijación mediante DIVE	115

07

DISCUSIÓN / 119

7.1. EL SISTEMA VISUAL COMO PARTE DEL SNC	121
7.2. ADOPCIÓN INTERNACIONAL: UN FACTOR DE RIESGO PARA EL NEURODESARROLLO	122
7.3. INFLUENCIA DEL ENTORNO PERINATAL	123
7.4. CONSECUENCIAS A NIVEL ESTRUCTURAL EN LA VÍA VISUAL	128
7.5. CONSECUENCIAS A NIVEL FUNCIONAL SOBRE EL SISTEMA VISUAL	133
7.5.1. Función visual básica	134
7.5.2. Visopercepción	134
7.5.3. Control oculomotor	137
7.6 LIMITACIONES	142
7.7. IMPLICACIONES CLÍNICAS	143

08

CONCLUSIONES / 147

09

BIBLIOGRAFÍA / 151

10

ANEXOS / 167

ANEXO I. Certificado de aprobación del proyecto por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón (CEICA)	169
ANEXO II. Consentimiento informado	170
ANEXO III. Carta enviada desde el Servicio de oftalmología Pediátrica del H. Infantil Miguel Servet a las familias adoptantes de niños procedentes del este de Europa	171
ANEXO IV. Certificado de conformidad y colaboración de la Asociación de Familias Adoptantes de Aragón (AFADA)	172
ANEXO V. Artículo original Efectos de la exposición prenatal a alcohol, tabaco y otras drogas de abuso sobre el desarrollo retiniano	173

INTRODUCCIÓN

1.1 ADOPCIÓN INTERNACIONAL

La adopción internacional ha aumentado muchos en las últimas décadas. España se ha convertido en el segundo país del mundo que más menores adopta en cifras absolutas, sólo por detrás de Estados Unidos, siendo el primero en relación a su población. El descenso de menores adoptables en España y la situación de desprotección que sufren muchos niños en sus países de origen son algunas de las causas que han hecho de la adopción internacional una opción en auge usada por los españoles para ser padres.

Desde el año 1992, más de 54000 niños han sido adoptados en nuestro país. Tras décadas de aumento en cuanto a número de menores adoptados, desde el año 2010 existe una tendencia a la baja probablemente motivada por la crisis económica mundial y los cambios en las políticas de adopción de algunos de los países de origen, según el año. La Figura 1 muestra el número de adopciones internacionales, según datos del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS), en España en los últimos años. (1)

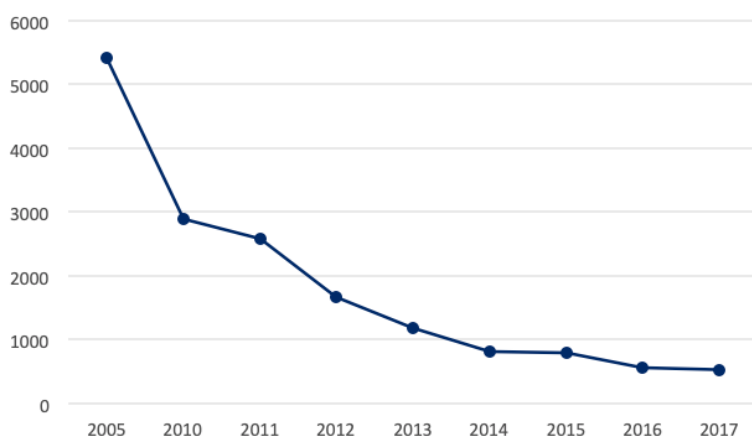


FIGURA 1.
Número de menores adoptados internacionalmente en España entre los años 2005 y 2017.

En cuanto al origen de los menores adoptados por familias españolas, China, Federación Rusa, Colombia y Etiopía suponen actualmente el 77% del total de adopciones internacionales en España. Históricamente los países de la Federa-

ción Rusa eran el primer origen elegido por las familias adoptantes junto a China. En los últimos años el primer país de origen en adopciones internacionales es Vietnam seguido por China, quedando Europa del Este como tercer o cuarto lugar de origen en adopciones internacionales. La Figura 2 muestra la evolución de los países de origen de los menores adoptados en nuestro país desde el año 2010. (1)

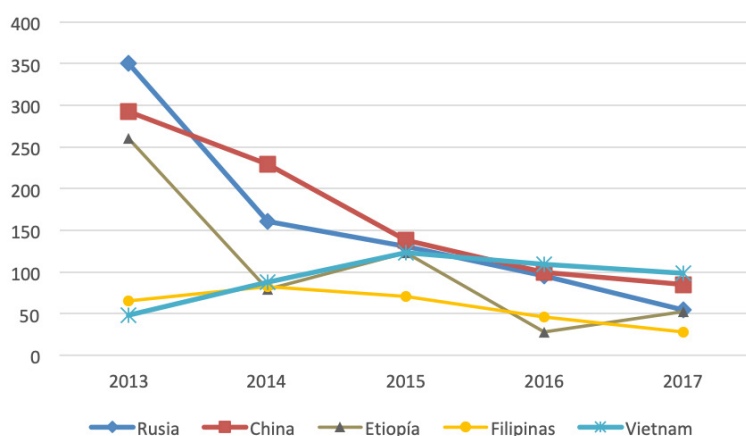


FIGURA 2.
Países de origen de los menores adoptados en España entre 2013 y 2017.

1.1(a) / FACTORES DE RIESGO PARA LA SALUD DE LOS NIÑOS ADOPTADOS INTERNACIONALMENTE:

Durante el periodo preadoptivo, los menores adoptables se enfrentan a potenciales factores de riesgo para su salud y desarrollo. Estos niños presentan un mayor porcentaje de problemas de salud física, psicológica, del neurodesarrollo y a nivel social. Es necesario un abordaje singular tanto desde el punto de vista psicosocial como sanitario.

Los principales factores de riesgo que presenta la adopción internacional son:

- Gestaciones y partos no controlados médicamente que hacen que presenten mayores tasas de prematuridad y bajo peso al nacer, así como de anoxia perinatal. Es mayor también la incidencia de infecciones de transmisión vertical y la exposición a tóxicos prenatal.

- Falta de asistencia médica tanto en el periodo neonatal como en los primeros años de vida. Mayor frecuencia de infecciones endémicas como tuberculosis y parásitos intestinales.
- Problemas derivados de la institucionalización: deprivación nutricional y afectiva, malos tratos, abusos, negligencias, cambios frecuentes de centro, exposición a tóxicos...

A todo lo anterior se ha de sumar una deficiente y confusa información médica preadoptiva que hace difícil identificar posibles problemas que afecten a su desarrollo. Alrededor de un 10-15% de los niños procedentes de adopción internacional presenta a su llegada problemas de salud física y/o mental no conocidos antes de la adopción. (2) Estos niños presentan con mayor frecuencia alteraciones a nivel madurativo, infecciones, retraso del crecimiento, alteraciones endocrino-metabólicas, dentales, dermatológicas, oftalmológicas, respiratorias, ortopédicas y alergias diversas. (3)

En función del país de procedencia del niño adoptado, los factores de riesgo y las patologías más prevalentes varían. Así, los adoptados nacidos en China tienen mayor prevalencia de intoxicación por plomo (4); los niños procedentes de la Federación Rusa tienen un riesgo elevado de exposición prenatal a alcohol (5) con los consiguientes problemas derivados; los nacidos en países de América Latina tienen mayor riesgo de abandono en la calle, explotación laboral y delincuencia juvenil (4) y los procedentes del África subsahariana se han de enfrentar a gran cantidad de problemas perinatales (infecciones respiratorias, diarreas, tuberculosis, malaria, sarampión, paludismo y sida) que hacen que se mantengan unos elevados índices de mortalidad infantil en esta región.

1.1 (b) / ORIGEN: EUROPA DEL ESTE:

Europa del este ha representado durante muchos años el primer lugar de origen de los niños adoptados por familias españolas. Un 37,4% de los niños adoptados en nuestro país entre los años 1997 y 2006 procedían de países de Europa del este, según datos del MSCBS. La Federación Rusa (22,4%) y Ucrania (7,2%) fueron los países de origen más representativos. El resto (7,8%) procedían de Rumania, Bulgaria, Kazajstán, Hungría, Moldavia, Polonia, Letonia, Bielorrusia y Bosnia. (1)

Los niños adoptados de Europa del este presentan mayores dificultades neuropsicológicas que los procedentes de otros países. Durante la década de los 90 las transformaciones sociopolíticas sufridas en esta región dieron lugar a un deterioro a nivel económico, sanitario y familiar que se ha visto reflejado en un cambio del modelo familiar, en un aumento de la drogadicción, alcoholismo, pobreza, prostitución, así como detrimentos nutricionales y de la salud con mayor incidencia de enfermedades infecciosas (tuberculosis, sífilis, hepatitis B y C, VIH/sida), crónicas y discapacidades físicas o psíquicas. Todo ésto ha derivado en una falta de protección a la infancia que ha hecho que muchos niños queden en situación de orfandad y sean institucionalizados. Más de la mitad de los niños institucionalizados son adoptados por familias extranjeras pues el número de familias adoptantes nacionales es inferior al número de niños adoptables.

De entre los factores de riesgo a los que han de hacer frente los niños huérfanos de países de Europa del este destacan dos especialmente relevantes por sus efectos sobre su normal neurodesarrollo. Por un lado, son niños con institucionalizaciones tempranas y prolongadas y, por tanto, a mayor grado de privación, mayor el riesgo. Más del 85% de los niños adoptados en Rusia llegan a nuestro país con más de 18 meses, lo que supone un mayor riesgo a nivel psicosocial y emocional, independientemente de la historia institucional. (6,7)

Por otro lado, tienen un elevado riesgo de exposición prenatal a tóxicos, especialmente a alcohol y, por tanto, de presentar trastornos físicos y del neurodesarrollo dentro del espectro alcohólico fetal. Las tradiciones culturales relacionadas con el consumo de alcohol están fuertemente arraigadas en países del este de Europa. Tanto es así que Rusia tiene una de las mayores tasas de consumo alcohólico del mundo. (8) Según un informe del Centro de Pediatría y Adopción Internacional de Zaragoza del año 2004 hasta un 40% de los niños adoptados de esta región fueron expuestos prenatalmente a alcohol. (9) Existe una tendencia al alza en el consumo de alcohol de los jóvenes y especialmente las mujeres de estos orígenes. Así, aunque las mujeres embarazadas beben menos tras conocer su estado, el 85% de las embarazadas rusas reconocieron algún consumo alcohólico durante la gestación y más del 20% al menos un episodio de embriaguez en el periodo periconcepcional, según un estudio longitudinal sobre embarazo llevado a cabo en Moscú. (10) Por todo ello, podemos encontrar estudios sobre niños adoptados de Europa del este con hasta un 52% de trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF). (7)

Los niños adoptados de Europa del este presentan mayores tasas que la población pediátrica nacional de alteraciones del neurodesarrollo, conducta y adaptación; retraso de crecimiento y alteraciones sensoriales a nivel visual y auditivo. A pesar de que no existe un perfil neuropsicológico único definido para los sujetos con TEAF, todos ellos muestran alteraciones neurocognitivas en mayor o menor medida. Los individuos con TEAF muestran un rendimiento intelectual disminuido con déficits en diversos dominios como la función ejecutiva, la memoria, la fluidez verbal, el procesamiento numérico o las habilidades sociales. Tienen problemas de inatención, problemas con el procesamiento de la información y alteraciones a nivel visoperceptivo.(11)

A pesar de lo anteriormente expuesto, es difícil filiar con seguridad los trastornos encontrados en estos menores por el desconocimiento de la mayoría de antecedentes personales y la poca fiabilidad y exactitud de los informes médicos pre-adoptivos que llegan a los padres adoptantes.

1.2

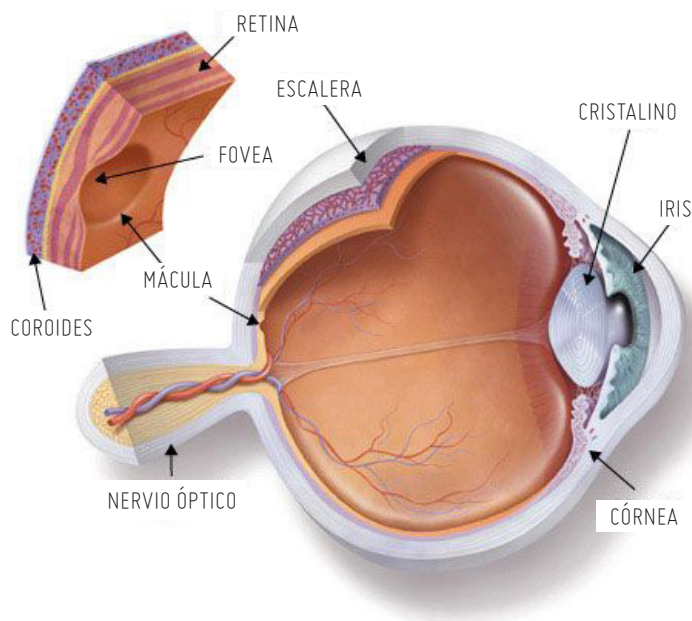
EL SISTEMA VISUAL

1.2 (a) / ANATOMÍA VISUAL

Cuando nuestra retina recibe la imagen de un objeto, las ondas de luz de la luz ambiente se proyectan sobre el objeto y éste refleja dichas ondas de luz hacia nuestros ojos. Los elementos ópticos del ojo enfocan las ondas de luz hacia la retina como un mapa de puntos coloreados con diferente intensidad. Esto se conoce como imagen retiniana. El nervio óptico se encargará de transmitir esta imagen hasta las áreas corticales encargadas del procesamiento visual. Por tanto, el primer requisito para la visión es la existencia de un estímulo luminoso que llegue a la retina. Para ello, los medios oculares han de ser transparentes.

La primera estructura que atraviesan los estímulos luminosos es la córnea. La córnea es una estructura compleja que, gracias en parte a la interfase formada entre el aire y su superficie anterior, posee la mayor parte del índice refractivo del sistema óptico visual. Es el tejido más densamente innervado del cuerpo y mantiene su transparencia gracias a una estructura interna ordenada compuesta fundamentalmente por haces de colágeno.

FIGURA 3.
Estructura
anatómica del ojo
humano.
Tomado del sitio
web AAPOS 2018.



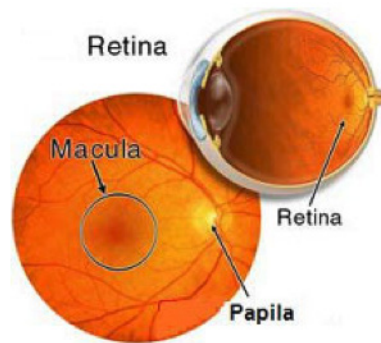
La córnea limita con su cara posterior uno de los tres compartimentos en los que se divide el globo ocular: la cámara anterior. La cámara anterior limitada posteriormente por el iris, está rellena de humor acuoso, compuesto en un 99,6% por agua y que, además de mantener la presión intraocular, nutre y oxigena las estructuras oculares adyacentes. La cámara posterior, entre el iris y el cristalino, también está llena de humor acuoso. Finalmente, la tercera de las cavidades es la cámara vítrea, rellena de gel vítreo, más denso que el humor acuoso, que compone dos tercios del volumen del ojo, contribuyendo al mantenimiento de la forma del globo ocular (Figura 3).

Tras atravesar la córnea y la cámara anterior, la luz ha de pasar a través del cristalino. El cristalino es una lente biconvexa que posee el 30% del poder refractivo del ojo. Se trata de una estructura avascular y embrionaria capaz de crecer a lo largo de toda la vida, modificando su curvatura.

El fondo de ojo es la porción del ojo visible mediante oftalmoscopia. Su color rojizo característico se debe a la transmisión de la luz reflejada desde la escler-

rótica posterior a través del lecho capilar de la coroides. La esclera y la coroides junto a la retina conforman la arquitectura del globo ocular en su porción posterior. El polo posterior del globo ocular está ocupado por la retina, encargada de comenzar el procesamiento visual (Figura 4).

FIGURA 4.
Fondo de ojo.
Tomada del sitio
web Sociedad
Oftalmológica
de la Comunidad
Valenciana 2018.



La retina es una estructura delgada y transparente cuya sección transversal, desde la retina externa hasta la interna, está formada por las siguientes capas (Figura 5):

- ✓ Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR) y su membrana basal.
- ✓ Segmentos internos y externos de los fotorreceptores.
- ✓ Membrana limitante externa: uniones de fijación de fotorreceptores y las células de Müller.
- ✓ Capa nuclear externa: núcleos de los fotorreceptores.
- ✓ Capa plexiforme externa: interconexiones entre los cuerpos sinápticos de fotorreceptores y células horizontales y bipolares.
- ✓ Capa nuclear interna: cuerpos celulares de células horizontales, amacrinas, bipolares y de Müller.
- ✓ Capa plexiforme interna: axones de células bipolares y amacrinas y las dendritas de las células ganglionares y sus sinapsis.
- ✓ Capas de células ganglionares (CCG).
- ✓ Capa de fibras nerviosas (CFNR): axones de las células ganglionares.

- ✓ Membrana limitante interna: pies de las células de Müller y sus uniones a la membrana basal.

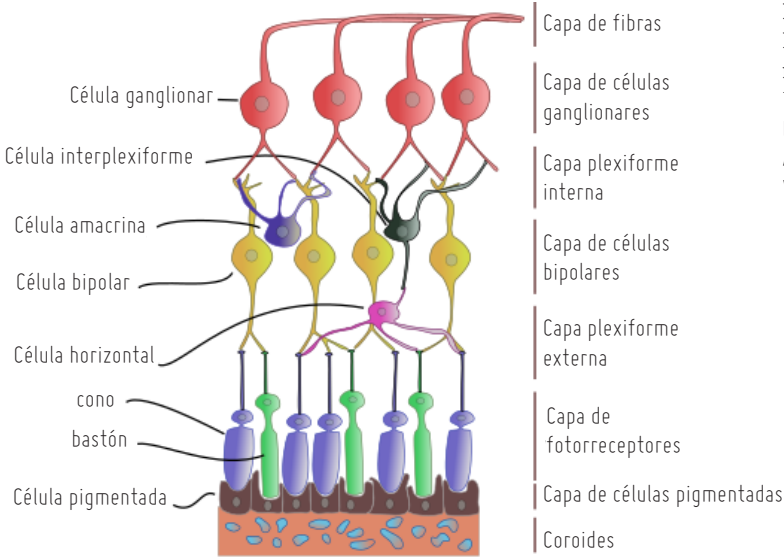


FIGURA 5.
Esquema de la retina.
Tomado de Atlas de Histología Vegetal y Animal. Universidad de Vigo 2013.

La capa de fotorreceptores de la retina neurosensorial consta de células neuroepiteliales altamente especializadas llamadas conos y bastones. Los bastones son los encargados de la visión en condiciones de luz tenue y nos permiten formar una imagen en blanco y negro. Los conos son los responsables de la visión en color así como de la capacidad de apreciar detalles finos. La retina posee más de 120 millones de bastones, ausentes en la fóvea y con una densidad máxima en la región yuxtafoveal. En cuanto a los conos, se encuentran en un número en torno a los 6-7 millones siendo su densidad máxima en la fóvea.

El área retiniana responsable de la visión central, es decir de los 10-20° centrales del campo visual, se conoce como mácula y tiene aproximadamente 4-5 mm de diámetro. Histológicamente está formada por una única hilera de células ganglionares. En el centro de la mácula encontramos la fóvea, una depresión en

la superficie retiniana cuyo centro, a su vez, es conocido como foveola (0,35 mm de diámetro) donde las células ganglionares están ausentes, encontrándose únicamente conos y células de Müller.

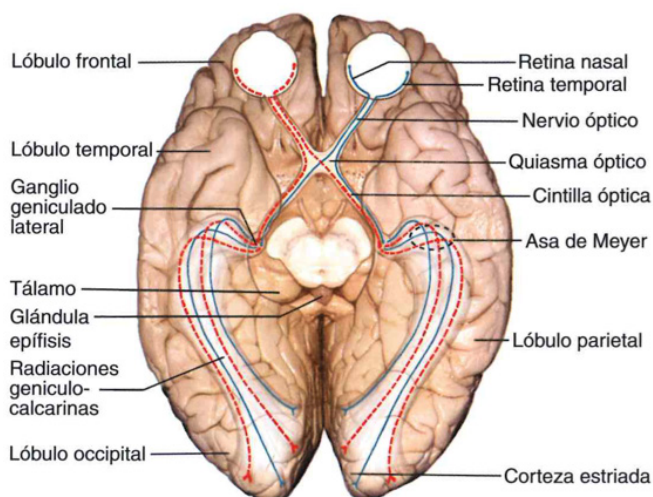
Los elementos neuronales y sus conexiones con la retina son muy complejos. Los segmentos externos de los fotorreceptores establecen contacto con los procesos apicales del EPR. El cuerpo sináptico de los conos establece sinapsis con otros conos y bastones, así como con células horizontales y bipolares. Las células horizontales se extienden a lo largo de la capa plexiforme externa, estableciendo, múltiples sinapsis con bastones y conos. Las células bipolares, por su parte, tienen una orientación vertical estableciendo sinapsis tanto con los pedículos de conos y bastones como con las células amacrinas y ganglionares en la capa plexiforme interna. (12)

Los axones de las células ganglionares se pliegan para ser paralelos a la superficie interna de la retina donde forman la CFNR y más tarde los axones del nervio óptico. El nervio óptico posee 1,2 millones de fibras y una longitud de 45-50 mm. Las fibras nerviosas se mielinizan tras su salida de la lámina cribosa. El nervio óptico tras su porción intraocular discurre por la órbita hasta el canal óptico para posteriormente viajar intracranealmente hasta el quiasma óptico, situado superior a la glándula pituitaria, formando parte del suelo inferior anterior del tercer ventrículo. Las fibras nasales se decusan a su llegada al quiasma mientras que las fibras temporales, aproximadamente un 47% continúan ipsilateralmente. Los tractos ópticos salen de la región posterolateral del quiasma buscando el cuerpo geniculado lateral (CGL), situado bajo el pulvinar del tálamo. El CGL es la zona sináptica más alta de las proyecciones visuales. A lo largo de sus 6 capas celulares sinaptan más del 70% de las fibras del tracto óptico, procedentes de los nervios ópticos de ambos lados (Figura 6).

El resto de fibras del tracto óptico, establecen conexiones extrarreticulares con el hipotálamo, mesencéfalo y sistema visual accesorio, permitiendo la localización durante los primeros meses de vida de estímulos luminosos próximos y la respuesta a caras. En torno a los 3 meses de edad, esta vía se hace secundaria al establecerse la conexión entre la vía reticulino geniculada y la corteza visual primaria. Sólo en caso de alteraciones en esta conexión la vía extrageniculada continuará funcionando permitiendo funciones de comunicación visual.

FIGURA 6.
Esquema de la vía visual.

Tomado de Neuro-oftalmología AAO 2011. (13)



Conexiones extrageniculadas:

El colículo superior (CS), situado en el mesencéfalo participa de la generación de los movimientos sacádicos, junto al campo visual frontal y la sustancia reticular pontina. El CS está estratificado retinotópicamente y recibe aproximadamente el 10% de las proyecciones procedentes de las células ganglionares retinianas.

El complejo pretectal, constituido por un grupo de pequeños núcleos mesencefálicos, participa del control del reflejo pupilar a la luz mediante una proyección al núcleo de Edinger-Westphal del complejo oculomotor.

Las células ganglionares también se proyectan hacia tres de las cuatro subdivisiones del núcleo pulvinar del tálamo. Desde aquí la información es proyectada tanto hacia la corteza visual primaria como a áreas parietales extraestriadas. Por lo tanto, el núcleo pulvinar es una vía capaz de llegar a la corteza visual primaria evitando el paso por el CGL y parece participar del procesamiento visual. Se ha demostrado que el pulvinar procesa señales necesarias para la coordinación óculo-manual.

Varios núcleos hipotalámicos reciben proyecciones retinianas de manera directa. El núcleo supraquiasmático recibe fibras desde la superficie dorsal del quiasma y participa de la sincronización de los ritmos circadianos. De manera

similar, el núcleo paraventricular y el núcleo supraóptico están implicados en la regulación del ciclo luz-oscuridad para funciones neuroendocrinas.

El sistema óptico accesorio (SOA) se compone de una serie de pequeños núcleos (núcleo lateral terminal, núcleo medial terminal, núcleo dorsal terminal). Se relaciona con el sistema propioceptivo y ejerce desde el nacimiento el control óculo-cefálico básico.

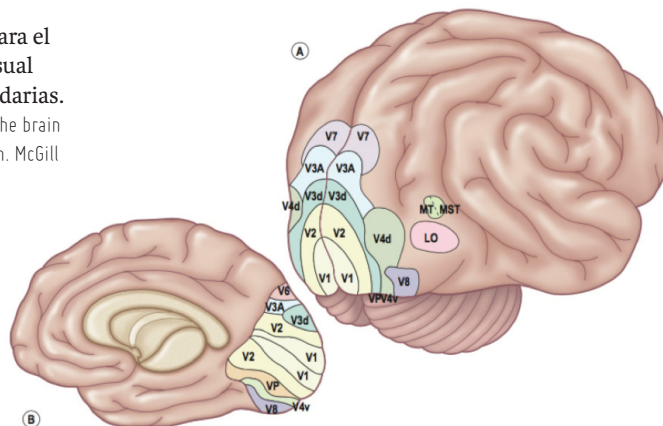
La corteza visual:

La corteza visual primaria, también llamada V1, corteza estriada o Área 17 de Brodmann, es el área más delgada de la corteza cerebral humana. Se sitúa en los labios superior e inferior de la cisura calcarina en la parte superoposterior y medial del lóbulo occipital. El área macular está bien representada en la región posterior occipital. El 50-60% de la corteza visual se dedica al procesamiento de la información procedente de los 10° centrales y hasta el 80% a la actividad macular (30° centrales).

La corteza visual primaria ha de llevar a cabo múltiples funciones de procesamiento de la información para prepararla para su posterior análisis superior en otras áreas cerebrales. Estas áreas realizan análisis complejos de la información visual. La corteza paraestriada, también conocida como V2 o área 18 de Brodmann se sitúa contiguamente a V1 y recibe de ella sus aferencias. El área V3 se sitúa fundamentalmente en el lóbulo parietal posterior y recibe aferencias directamente de V1, emitiendo información eferente a los ganglios basales (pulvinar) y el mesencéfalo. El área V3a, recibe impulsos de V3, responde mayoritariamente a estímulos binoculares y es sensible al movimiento y la dirección. El área V4, localizada en las circunvoluciones lingual y fusiforme, parece especialmente sensible al color. Delante y lateral a V4 se sitúa V5 (posterior y dentro del surco temporal superior y la circunvolución subangular), muy sensible al movimiento y la dirección. Las neuronas de V5, que se corresponde con el área medio temporal (MT), reciben aferencias tanto de V1 ipsilateral como directamente del CGL, y codifican la velocidad y dirección de los estímulos móviles (Figura 7).(13)

FIGURA 7.
Áreas corticales para el
procesamiento visual
primarias y secundarias.

Tomado del sitio web The brain
from top to the bottom. McGill
University 2009.



1.2 (b) / EL PROCESAMIENTO VISUAL

La visión es probablemente el mejor desarrollado de todos nuestros sentidos, hasta el punto de que más de la mitad de nuestro cerebro está dedicado a tareas relacionadas la función visual. Gracias al gran conocimiento existente de su neuroanatomía y función, es también uno de los sentidos mejor conocidos.

Aunque el ojo es el responsable de transformar los estímulos luminosos en señales neuronales, es el cerebro, en última instancia, el responsable de interpretarlas y, por tanto, de las funciones de percepción y reconocimiento visual. El procesamiento visual se lleva a cabo en tres niveles:(14)

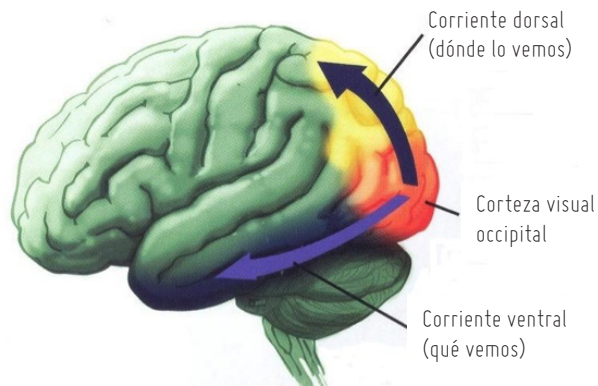
- Temprano (retina, CGL, V1): contraste, color, disparidad, dirección, velocidad, orientación.
- Intermedio (V2-3): colinealidad, simetría, figura/fondo, cierre visual, textura, profundidad, forma.
- Tardío (área facial y área localización en el lóbulo temporal): reconocimiento objeto.

Las habilidades cognitivas cerebrales relacionadas con la visión se dividen en

base a los dos grandes objetivos de la misma: la visión como percepción y la visión como acción.(15) Nuestro sistema visual nos proporciona información sobre la localización e identificación de los objetos de nuestro entorno, pero para que esta información sea útil ha de adaptarse a un entorno dinámico en el que nuestra atención está constantemente cambiando de objetivo y en el que los objetos se suelen encontrar en movimiento. Por lo tanto, la información sobre los objetos ha de seleccionar sus características más importantes en función del contexto y la memoria. En definitiva, nuestro sistema visual está diseñado no tanto para representar fielmente la realidad visual como para realizar predicciones útiles acerca de la misma. A lo largo de las distintas fases y lugares de la vía visual y el procesamiento visual, comenzando por la retina hasta áreas corticales extraestriadas, se lleva a cabo una selección de la información necesaria para este objetivo. (16)

En los años 90, Goodale y Milner,(15-17) propusieron una división funcional según la cual existe un fascículo dorsal encargado de procesar la información relativa a la acción y movimiento y un fascículo ventral que sirve para el reconocimiento del objeto, conectado a la memoria visual (Figura 8). Esta división ha sido reafirmada por múltiples estudios de neuroimagen, comportamentales y electrofisiológicos. A pesar de su independencia aparente a nivel anatómico y funcional, los fascículos dorsal y ventral están interconectados de múltiples maneras y funcionan en muchos casos de forma complementaria.

FIGURA 8.
Esquema de los fascículos dorsal y ventral.
Tomado del sitio web Psicología y conducta 2015.



El fascículo ventral

El fascículo longitudinal inferior o ventral parte de V2 a V3-4 y, rodeando los cuernos de los ventrículos laterales, alcanza el córtex inferotemporal. Aquí se lleva a cabo nuestra visión consciente, es decir, el fascículo ventral es el responsable de “qué vemos”, realizando el reconocimiento del objeto y, junto a otras áreas asociativas, nos permite dotar de significado a lo que vemos.

El reconocimiento facial también se localiza a nivel del fascículo ventral y posee características especiales. Parece existir un circuito especializado para esta habilidad. A los tres meses de edad, un 25% del tiempo que el niño pasa despierto lo dedica a mirar caras. (18) A los 5 días de vida se pueden registrar respuestas hemodinámicas en el córtex occipital en respuesta a estímulos faciales que no aparecen ante estímulos de otra naturaleza. (19) La habilidad para el reconocimiento facial, imprescindible para un desarrollo neurológico armónico, comienza de manera muy temprana, mejora a lo largo de la infancia hasta niveles óptimos en la edad adulta. (20)

Áreas del fascículo ventral:

V4: localizada en los giros fusiforme y lingual. Emite múltiples proyecciones hacia las regiones inferotemporales. En ella se lleva a cabo el procesamiento de la información relacionada con la orientación, la sensibilidad al color y la disparidad binocular.

Córtex inferotemporal: recibe proyecciones desde V2 y V4 y está interconectado con múltiples regiones cerebrales como el hipocampo, la amígdala o el córtex prefrontal. Los lóbulos temporales son los responsables de la conexión con la memoria visual que se lleva a cabo en los procesos de reconocimiento. Las neuronas de la corteza temporal muestran selectividad a estímulos procedentes de imágenes o formas complejas como manos o caras. Aquí se lleva a cabo un reconocimiento global de la forma. Así habilidades como a constancia de forma o el cierre visual son habilidades de reconocimiento. En la región posterior del córtex visual temporal las neuronas son selectivas al color, llevando a cabo un procesamiento más complejo que el realizado en V4. (14)

El fascículo dorsal

El fascículo dorsal o longitudinal superior discurre de V2 a V5 en cada hemisferio y alcanza el área cortical prefrontal tras establecer relaciones con el córtex temporal medial y parietal dorsal. El fascículo dorsal nos sirve de guía visual para la acción. Es el encargado del procesamiento “del dónde y el cómo”. Nos permite controlar la acción en tiempo real analizando la localización de los objetos respecto a nuestro movimiento. Coordina los movimientos corporales en el espacio tridimensional. Es también el encargado del procesamiento global de la escena, además de localizar los elementos individuales de la misma. Aquí localizamos, por ejemplo, la habilidad visual figura-fondo.

Áreas del fascículo dorsal:

V5: también conocida como área MT, se encuentra al lado de la unión occipitotemporal, en la región dorsal del surco temporal. Se encarga del procesamiento del movimiento, así como de la visión estereoscópica en profundidad. Esta área, a pesar de estar anatómicamente situada en territorio del fascículo dorsal, se relaciona, a través de múltiples proyecciones con ambos fascículos permitiendo la guía visual del movimiento y el reconocimiento del movimiento causado por otras personas.

V3: se distribuye adyacente a V2 como un cinturón estrecho y se encarga de procesar estímulos básicos relativos al color, orientación, dirección y disparidad binocular. V3 recibe proyecciones desde V1 y V2 y está íntimamente conectada al área MT, así como a determinadas áreas del lóbulo parietal. Las neuronas de V3 son sensibles a la dirección, movimiento y visión en profundidad, aunque algo menos que las neuronas del área V3a y MT.

V3a: localizada en la región anterior del área V3, se corresponde con una representación completa del campo visual. Posee neuronas selectivas para la velocidad y la dirección de estímulos en movimiento, respondiendo mejor a estímulos acromáticos, a diferencia de V3.

V6: situada en el sulcus parieto-occipital, posee una representación completa del campo visual y recibe una extensa proyección, topográficamente organizada, procedente de V1.

Áreas del lóbulo parietal: el fascículo dorsal se continúa a través del lóbulo parietal, por el sulcus intraparietal que es donde se procesa la información relacionada con la percepción de estímulos visuales y la planificación de las acciones motoras que controlan los movimientos de brazos y ojos. Desde el área intraparietal se emiten proyecciones que, pasando por el área 7^a,⁽²¹⁾ alcanzan el córtex frontal, incluyendo el campo visual frontal, fundamental en la programación de los movimientos oculares. El área 7a se relaciona también con estructuras subcorticales relacionadas con la función ocular y vestíbulo-ocular.⁽²²⁾ Las neuronas intraparietales son sensibles a la profundidad relativa al plano de fijación, el movimiento lineal, la rotación en profundidad y la orientación tridimensional.⁽²³⁾ Las neuronas del área 7a, gracias a los inputs oculomotores extrarretinales que reciben, participan del control de la posición horizontal y vertical del ojo en la órbita. Por lo tanto, el área intraparietal es importante para la coordinación ojo-brazo, manipulación de objetos y atención visoespacial.

1.2 (c) / LOS MOVIMIENTOS OCULARES Y SU CONTROL

El sistema visual aferente está diseñado para lograr dos objetivos: detectar la presencia de objetos en el entorno y conseguir buena resolución espacial de aquellos objetos que llamen nuestra atención. En el caso de los humanos, las imágenes de máxima calidad sólo se consiguen si quedan enfocadas en la fovea. La retina periférica y extrafoveal se dedica, fundamentalmente, a la detección de objetos.

Los movimientos oculares están controlados por el sistema visual eferente y puede dividirse: (13)

Vías supranucleares: regiones premotoras y motoras de la corteza parietal y frontal, el cerebelo, los ganglios basales, los tubérculos cuadrigéminos superiores, el tálamo (CGL y pulvinar) y centros troncoencefálicos (formación reticular paramediana, integradores nerviosos y núcleos vestibulares)

Vías infranucleares: núcleos oculomotores, segmentos troncoencefálicos y periféricos de los nervios oculares motores comunes, unión neuromuscular y músculos extraoculares.

Los movimientos oculares están controlados por seis músculos, que ejercen su función por pares: recto lateral y medio; recto superior e inferior y oblicuo superior e inferior. Los músculos recto medio y lateral se contraen realizando el movimiento en el plano horizontal. Del mismo modo, las ducciones superior e inferior las realizan la contracción de recto superior e inferior. Los oblicuos llevan a cabo principalmente movimientos rotacionales de los globos oculares.

Los músculos extraoculares están invervados por ramas nerviosas de tercer, cuarto y sexto pares craneales y tienen sus núcleos a nivel del tronco del encéfalo. Cada uno de los tres grupos musculares recibe una inervación recíproca que hace que uno de los músculos se contraiga a la vez que su antagonista se relaja. El fascículo longitudinal medial establece interconexiones entre los núcleos oculomotores.

Para el control cortical oculomotor, el fascículo occipitotectal y el fascículo occipitocolicular conectan la corteza occipital con el área pretectal y el CS, respectivamente. Desde aquí los impulsos nerviosos para el control de la motilidad ocular viajan hasta los núcleos troncoencefálicos correspondientes a los nervios oculomotores. El fascículo longitudinal medial lleva potentes señales desde los núcleos vestibulares, responsables del control del equilibrio corporal, hasta el sistema oculomotor.

Durante el proceso por el cual somos capaces de fijar los ojos sobre un objeto determinado ocurren dos procesos: uno involuntario que nos permite “bloquear” la posición de la mirada en la posición que permita al objeto estar enfocado en la fovea, controlado en la región posterior de la corteza occipital, a ambos lados de la corteza premotora; y otro proceso voluntario por el cual somos capaces de cambiar la posición de nuestros ojos hacia un nuevo objetivo, es decir, “desbloqueamos” la posición antes adquirida y que tiene su control cortical a nivel frontal. (24)

Podemos distinguir tres tipos de movimientos oculares:

Fijación: proceso por el cual se enfoca el objeto de interés para su visión nítida.

Movimiento de seguimiento lento: nos permite mantener la fijación sobre un objeto en movimiento. Los centros de procesamiento cortical evalúan la trayectoria del movimiento del objeto y planean un recorrido similar para los ojos.

Movimientos sacádicos: llevan rápidamente el objeto de interés a la fovea. Se trata de pequeños saltos de la fijación (2-3 por segundo) que nos permiten mantener la mirada sobre un objeto en desplazamiento continuo. El 10% del tiempo está dedicado al movimiento y el 90% restante a la fijación sostenida sobre el objeto. Durante el salto, el cerebro suprime la visión por lo que los sacádicos se realizan de manera inconsciente.

Los objetos que se mueven de manera lenta (menos de 30° por segundo) son rastreados por el sistema de seguimiento lento. El nistagmo optocinético (NOC) nos permite seguir objetos durante un periodo de tiempo prolongado, utilizando el sistema de seguimiento lento seguido de un sacádico en dirección opuesta al alcanzar la amplitud máxima de dicho sistema.

Los objetos que se escapan al seguimiento lento, por moverse de manera más rápida, son seguidos gracias al sistema sacádico. El sistema sacádico y el de seguimiento, a pesar de estar controlados por vías anatómicas diferentes, comparten neuronas a nivel de la formación pontina paramediana para el control de los movimientos horizontales y en el núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medio, para los movimientos verticales.

Cuando una perturbación aparece en un lateral del campo visual, el giro de los ojos hacia la misma está controlado por el CS. Su distribución retinotópica permite este desplazamiento ocular hacia el lugar del estímulo. Además, el CS posee mapas topográficos para la sensibilidad somática del cuerpo y las señales acústicas del oído, que le permiten, a través del fascículo longitudinal medial, emitir órdenes para llevar a cabo el giro combinado de los ojos y la cabeza e incluso, el giro del resto del cuerpo.

Estabilidad de la fijación

Una fijación visual estable es un requisito indispensable para mantener la imagen del objeto en la fovea. Mediante la fijación se suprime cualquier movimiento ocular no deseado. Una fijación estable incluye 3 micromovimientos de diferen-

te naturaleza, en dirección vertical, horizontal y torsional, cuyo objetivo es evitar el desvanecimiento de la imagen:

Microsacadas: suelen tener una amplitud menor de 26 arcmin y una frecuencia en torno a 120 por minuto. Voluntariamente se pueden reducir hasta 30 por minuto.

Microtemblor: se trata de continuas sacudidas oculares de alta frecuencia que subyacen a las microsacadas y microderivas. Poseen una amplitud media bastante menor a 1 arcmin.

Microderivas: son movimientos oculares suaves que poseen una velocidad de 20 arcmin por segundo y una amplitud entre 2 y 5 arcmin.

Tanto las microsacadas como las microderivas se consideran esenciales para evitar el deterioro de una imagen estable en la retina.

Las sacadas intrusivas son aquellos movimientos sacádicos indeseables que no pueden suprimirse. Los más frecuentes son las ondas cuadradas, llamadas así por su morfología en el registro oculográfico, y por las cuales los ojos se alejan del objeto para volver a él con movimientos simétricos a derecha e izquierda. En individuos normales se pueden ver pequeñas sacadas intrusivas que son más evidentes en patologías como la parálisis supranuclear progresiva o patologías del cerebelo.

La fijación visual puede ser inestable no solo en patologías oculares congénitas o adquiridas (25), sino también en algunas alteraciones neurológicas que cursan con detrimento del desarrollo del control oculomotor.(26,27) Los estudios oculomotores publicados examinan la asociación entre el control cognitivo y los circuitos cerebrales en muchas patologías, como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), el autismo o la esquizofrenia.(28) La valoración de las habilidades oculomotoras es útil para la investigación de la base neurológica del control de impulsos sin el sesgo que puede derivarse de la necesidad de contar con determinadas habilidades verbales, motoras o de aprendizaje. Por ello, el examen de algunas habilidades oculomotoras se ha propuesto como modelo de características únicas para la investigación de la relación entre cerebro y comportamiento.(28) Los patrones de los movimientos oculares espontáneos parecen diferir en niños con trastornos del espectro autista (TEA) y los niños

control. Los niños con TEA, en edad escolar, realizaron fijaciones más cortas con un mayor número de sacadas al mirar un estímulo determinado. (29) Del mismo modo, un patrón de movimiento similar fue observado en niños de entre 6 y 9 meses que, en torno a la edad de 36 meses, fueron diagnosticados de TEA. (30) El control oculomotor también está alterado en niños con TDAH. Estos niños presentan menor tiempo de latencia de sacadas y un mayor número de sacadas intrusivas durante la fijación, en comparación con niños control. (31) Estudios recientes sugieren que el estudio de la estabilidad de la fijación en recién nacidos podría ejercer, incluso, de predictor a largo plazo de alteraciones en el desarrollo neurocognitivo, especialmente las habilidades relacionadas con el rendimiento visual motor y la función visual. (32)

1.3

DESARROLLO PRENATAL

1.3 (a) / EMBRIOLOGÍA OCULAR

Durante el desarrollo del ojo humano se suceden, de forma ordenada una serie de eventos que van desde el momento de la fertilización del óvulo hasta el periodo postnatal temprano. El deterioro o interrupción de estos eventos o la alteración del entorno en el que se producen pueden provocar anomalías oculares congénitas.

Podemos diferenciar tres etapas fundamentales en el desarrollo prenatal del ojo: embriogénesis, organogénesis y diferenciación. Durante la primera de ellas, la embriogénesis, se establecen las capas principales dentro del embrión. (33) Tras la fertilización, de manera secuencial, la mórula pasará a blástula y, posteriormente, a gástrula. La gástrula posee tres capas diferenciadas, cada una de las cuales dará lugar a diferentes tejidos oculares. La capa más interna es el endodermo y la externa el ectodermo. La mayor parte del ojo y el cerebro proceden embriológicamente del ectodermo. Por ello, también es conocido como neuroectodermo. Las células neuroectodérmicas se dividen para formar el tubo neural que se irá plegando paulatinamente. La cresta neural aparece durante el

proceso de plegado del tubo neural a nivel de los bordes del mismo. Posteriormente, migrará para dar lugar a diferentes estructuras oculares y orbitarias. Al final del periodo de embriogénesis el primordio óptico se puede localizar entre el telencéfalo y el diencéfalo, divisiones del prosencéfalo.

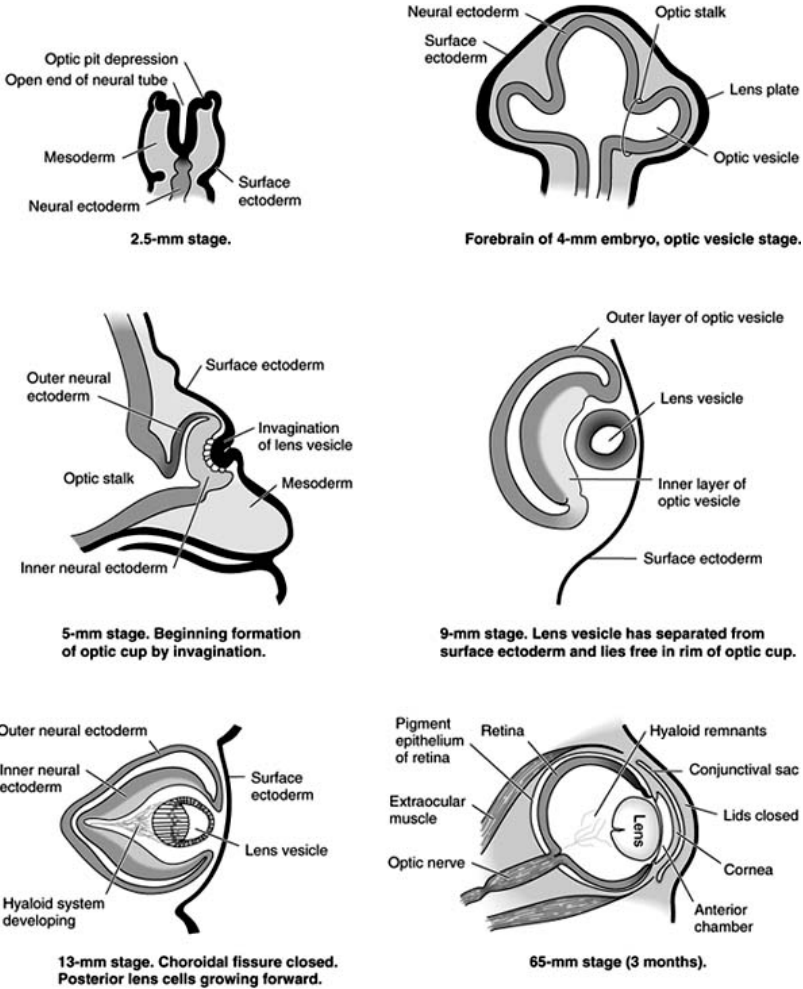
Tras la tercera semana de gestación comienza la organogénesis. Aparece la fosa óptica en el extremo anterior del tubo neural, unida al prosencéfalo a través del tubo neural. Se agrandarán de manera paulatina para dar lugar a las vesículas ópticas. De manera simultánea aparecen las placodas cristalinas como dos pequeños ensanchamientos de la superficie ectodérmica a ambos lados de la cabeza en formación. Cuando el ectodermo de la vesícula óptica entra en contacto con el ectodermo de la superficie comienza a invaginarse para formar el cáliz óptico formado por dos capas. La capa interna del cáliz óptico dará lugar a la retina neurosensorial y la externa al EPR. De forma simultánea a la formación del cáliz óptico, el ectodermo superficial se invagina para acabar formando el cristalino y el espacio entre el cáliz y el ectodermo superficial se rellena de material mesodérmico, procedente de la cresta neural, donde tienen su origen muchas de las estructuras del segmento anterior (Figura 9).

La hendidura embrionaria del cáliz se cierra en forma de cremallera, comenzando a nivel central y, más tarde, cerrándose anterior y posteriormente. El cierre se completa en torno a la séptima semana de gestación, englobando a la arteria hialoidea y parte del mesénquima, que será alcanzado por los axones de las células ganglionares para formar el nervio óptico. Posteriormente, estos axones viajan hacia la base del diencéfalo donde se decusan parcialmente formando el quiasma óptico antes de continuar hacia regiones subcorticales.

El cierre anterior del cáliz óptico, por delante del cristalino, formará la pupila. A este nivel, las capas de la retina se unen dando lugar a la capa interna, sin diferenciación sensorial a la cara interna del iris, y la capa externa, al epitelio pigmentario del iris. El iris, la coroides y el cuerpo ciliar proceden del mesénquima, que cubre inicialmente el primordio óptico. La porción externa del mesodermo constituirá la esclerótica y los músculos extraoculares.

Finalmente, en torno a la octava semana de gestación, comienza el periodo de diferenciación. Algunos tejidos oculares como la retina macular no terminarán su diferenciación hasta la época postnatal. Así, aunque en torno a la 22 semana gestacional podemos identificar elementos vestigiales foveales, no es hasta el periodo

FIGURA 9.
Embriología del globo ocular.
Fuente: *General Ophthalmology*; Chapter
1: Anatomy & Embryology.



postnatal, entre el 15 y el 45 mes cuando termina su desarrollo completo. (34)

1.3 (b) / DESARROLLO DE LA FUNCIÓN VISUAL

El recién nacido es capaz de realizar movimientos sacádicos muy imprecisos que se suelen acompañar de giro de cabeza para conseguir una orientación básica en las primeras horas. El control de este sistema se localiza a nivel subcortical, en el CS. Durante las primeras semanas, este sistema de alerta no específico, permite responder a estímulos de alto contraste siempre que no exista un segundo estímulo que compita con aquel.

La capacidad de responder a objetos según su orientación temporoespacial se adquiere entre la tercera semana y el tercer mes de vida con la maduración cortical. Hasta los 2-3 primeros meses de vida el niño no es capaz de responder a objetos según la orientación del movimiento. La binocularidad y la visión estereoscópica se adquiere en torno a los 4-5 meses de vida.

La maduración del sistema ventral parece empezar antes que la del sistema dorsal, en torno al primer mes de vida. A pesar de ello, el procesamiento global del movimiento, llevado a cabo por el fascículo dorsal, se adquiere antes que el procesamiento global de la forma, del que es responsable el fascículo ventral. Así, el primero se puede detectar en torno a los 3 meses de vida y el segundo ha de esperar a los 4-6 meses. Progresivamente se establecerán interrelaciones que permitan la integración de información de ambos fascículos para la plenitud de la función visual.

En cuanto al reconocimiento facial, ya está presente al nacimiento de manera rudimentaria controlado por mecanismos subcorticales. Con la maduración y desarrollo cortical se va adquiriendo la capacidad no sólo de reconocer rostros sino emociones o gestos de manera precisa.

Existe un desarrollo paralelo del sistema visual y motor. De esta manera, el desarrollo visoespacial comienza con el giro de cabeza que acompaña al movimiento ocular al nacimiento y en las primeras semanas, e irá evolucionando hacia movimientos de prensión y locomoción para relacionarse con los objetos del entorno. Por otro lado, esto ocurre de manera simultánea al desarrollo y maduración de la memoria visual, aunque ésta continúa incrementándose linealmente.

te desde los 6 hasta al menos los 16 años.

1.4

TRANSTORNOS DEL DESARROLLO: **AGENTES TERATÓGENOS**

Las malformaciones congénitas han despertado interés desde la antigüedad, pero no fue hasta principios del siglo XIX cuando Etienne Geoffroy de St. Hilaire acuñó el término teratología para describir las nuevas investigaciones en malformaciones congénitas y que, etimológicamente significa “el estudio de los monstruos”. A finales del siglo XIX, la publicación de tratados donde se definían los diversos aspectos anatómicos de las malformaciones congénitas conocidas, estableció las bases científicas de la teratología.

El siglo pasado ocurrieron dos hitos de la teratología humana que concienciaron a la comunidad médica de los peligros de los fármacos y teratógenos ambientales para el embrión en desarrollo. Por un lado, el descubrimiento en los años 40 de los efectos de la rubeola y sus consecuencias, especialmente sobre el ojo, oído y corazón. Y dos décadas más tarde los devastadores efectos de la talidomida sobre más de 3000 afectados en todo el mundo.

En la actualidad es bien conocida la fragilidad del entorno fetal y las consecuencias no deseables de la perturbación del mismo durante determinados periodos sobre el desarrollo del embrión. Tanto es así que en torno al 2-3% de los recién nacidos vivos muestran alguna malformación congénita reconocible al nacimiento, cifra que se duplica si consideramos el origen congénito de algunos diagnósticos en los primeros años de vida. Hoy día las malformaciones congénitas son las responsables de aproximadamente el 20% de la mortalidad infantil. (35)

El mecanismo etiopatogénico de los defectos congénitos va desde deficiencias enzimáticas secundarias a la sustitución de un único nucleótido en el ADN hasta asociaciones complejas que dan lugar a alteraciones anatómicas macroscópicas. En la génesis de estos defectos interaccionan el aporte genético del embrión y el ambiente en el que se desarrolla. Así, existen malformaciones puramente genéticas, otras de origen exclusivamente ambiental, sobre genotipos normales, y algunas en las que las condiciones ambientales condicionan la penetrancia o grado de manifestación de un gen anómalo.

El periodo de máxima susceptibilidad a agentes teratógenos se da entre la ter-

cera y la octava semana de gestación pues es cuando se establece el desarrollo de la gran mayoría de órganos y sistemas. Las malformaciones que se originan entre los meses tercero y noveno de gestación serán en su mayoría funcionales, del neurodesarrollo o defectos de crecimiento de zonas corporales ya formadas. A pesar de ello, puede aparecer la expresión tardía de algún factor lesivo presente en fase de embriogénesis una vez está ha finalizado. Los órganos más complejos, como el cerebro o los órganos de los sentidos muestran periodos prolongados de susceptibilidad a agentes teratógenos.

La lista de factores ambientales con potencial efecto nocivo sobre el desarrollo humano es larga. Entre ellos podemos encontrar teratógenos químicos, físicos, hormonas, infecciones maternas o tóxicos. En el caso de los fármacos, el estudio de su capacidad teratógena es complicado pues pueden causar una alta incidencia de malformaciones en modelos animales y no inducirlas en fetos humanos o, por el contrario, como en el caso de la talidomida, tener una alta capacidad lesiva en humanos y no así en los roedores de laboratorio utilizados para su estudio.

Es ampliamente conocido el potencial teratógeno del consumo de alcohol durante la gestación. Da lugar a una amplia constelación de trastornos del crecimiento y neurodesarrollo, conocidos como TEAF, que incluyen microcefalia, retraso en el crecimiento, malformaciones cardíacas, alteraciones faciales, etc. Las drogas de abuso, como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) o la marihuana, son consideradas potencialmente teratógenas aunque no hay datos consistentes acerca de sus efectos concretos sobre el normal desarrollo fetal.

El consumo de cocaína durante la gestación, al ser un agente capaz de atravesar la placenta, se ha relacionado con complicaciones del embarazo como parto prematuro, aborto espontáneo, crecimiento intrauterino retardado, y con trastornos del neurodesarrollo postnatales, como déficits de atención. A nivel cognitivo visual se han descrito alteraciones en la capacidad de atención visual, tareas de discriminación visual y habilidades visomotoras secundarias a la exposición prenatal a cocaína. (36)

La exposición prenatal a tabaco lidera las causas prevenibles de efectos adversos en el periodo prenatal en el mundo occidental. (37) A pesar del conocimiento acerca de su perniciosidad sobre el desarrollo fetal, entre un 15 y un 30% de mujeres fuma durante el embarazo. (38) El consumo de tabaco durante la gestación

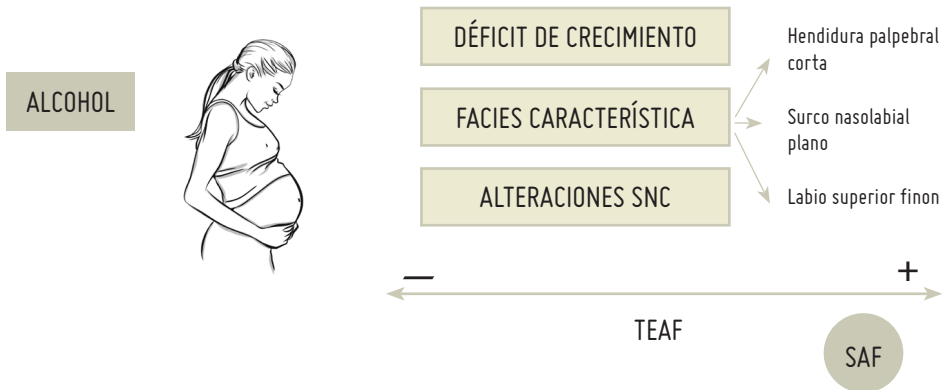
se ha relacionado con un aumento de la incidencia de complicaciones del embarazo como prematuridad o placenta previa, así como con un aumento del riesgo de crecimiento intrauterino retardado y recién nacidos de bajo peso.(39) A nivel oftalmológico se han descrito alteraciones del nervio óptico relacionadas con el consumo de tabaco durante el embarazo. (40)

1.5 EL SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL

Las consecuencias de la exposición prenatal al alcohol fueron descritas por primera vez en 1968.(41) El síndrome alcohólico fetal (SAF), denominado así por Jones y Smith en 1973, es un síndrome congénito con consecuencias a lo largo de toda la vida del individuo secundario al consumo de alcohol por la madre durante el embarazo.

Se caracteriza por un déficit de crecimiento prenatal y/o postnatal, alteraciones a nivel del sistema nervioso central (SNC) y una facies característica definida por una hendidura palpebral estrecha, un surco nasolabial plano y un labio superior fino

FIGURA 10.
Consecuencias del consumo de alcohol durante la gestación.



superior fino (Figura 11). (42-44) El SAF es la primera causa conocida de retraso mental y es completamente prevenible. (45) Es un diagnóstico clínico que ocupa el extremo más grave de un amplio espectro de alteraciones secundarias a la exposición prenatal a alcohol, conocidas como TEAF. En el extremo opuesto al SAF encontramos alteraciones del neurodesarrollo que en muchos casos no muestran rasgos centinela de exposición prenatal a alcohol a nivel físico, pero desarrollan déficits neurológicos, cognitivos o comportamentales. En estos casos, la ausencia de rasgos faciales probablemente se deba a que la exposición prenatal al alcohol se ha producido precozmente, afectando al desarrollo del SNC pero no así a la formación de los órganos de la cara (Figura 10).

Figura 11. Rasgos faciales característicos del Síndrome Alcohólico Fetal: hendidura palpebral estrecha, surco nasolabial plano y labio superior fino. Tomada del sitio web FAS Diagnostic and Prevention Network. Universidad de Washington 1993.

Los individuos que han sufrido exposición prenatal a alcohol pueden presentar un amplio espectro de alteraciones a nivel físico, cognitivo y comportamental, la mayoría inespecíficas y capaces de desarrollarse en diferente medida a lo largo de toda la vida. Los niños expuestos prenatalmente a alcohol presentan un alto riesgo de problemas escolares, de adaptación social, judiciales, desempleo o

FIGURA 10.
Rasgos faciales
característicos del
Síndrome Alcohólico
Fetal: hendidura
palpebral estrecha,
surco nasolabial plano
y labio superior fino.
Tomada del sitio web FAS
Diagnostic and Prevention
Network. Universidad de
Washington 1993.



institucionalización. El patrón y severidad de las manifestaciones dependerá del momento, cantidad y frecuencia del consumo de alcohol por parte de la madre gestante, dato que raramente se conoce con exactitud. Las consecuencias de la exposición fetal a alcohol no son solo a nivel sociosanitario o familiar sino que supone un importante problema para la salud pública. En Canadá, se ha calculado que el coste económico a la sanidad pública de estos trastornos se encuentra en torno a 1.800 millones de dólares anuales. (46)

Existe una gran variabilidad en cuanto a las cifras de prevalencia de TEAF, dada la dificultad en muchas ocasiones de llevar a cabo un diagnóstico de certeza. Según datos del Centro de control y prevención de enfermedades de Estados Unidos,(47) la prevalencia de los TEAF en ese país oscila entre 0,2 y 1,5 niños por cada 1000 nacidos vivos, siendo la prevalencia de SAF de 0,5 a 2 por cada 1000 nacimientos.(48) En determinadas poblaciones de riesgo, como los niños adoptados de países del este de Europa la incidencia de estos trastornos puede llegar al 52%.(7) Las cifras más altas descritas sitúan la prevalencia de TEAF en Sudáfrica entre 68 y 89,2 por cada 1000 niños nacidos vivos, en una población de raza mixta con historia de alto riesgo de consumo de alcohol. (49)

Las alteraciones a nivel neurocognitivo que presentan los niños con TEAF son muy variadas: bajo cociente intelectual, hiperactividad, alteraciones comportamentales y adaptativas o problemas a la hora resolver problemas, así como con el razonamiento abstracto, la comprensión auditiva y el uso pragmático del lenguaje. Suelen mostrar déficits en funciones ejecutivas como la memoria de trabajo o la respuesta inhibitoria, así como en la capacidad de mantener la atención. Los niños con TEAF también tienen problemas atencionales y de control de la impulsividad, clínicamente similares a los presentes en el TDAH, con el que posee una importante comorbilidad. (6,50)

1.5 (a) / SISTEMA DIAGNÓSTICO CÓDIGO - 4 DÍGITOS

En 1997, Astley y sus colaboradores de la Universidad de Washington crearon un sistema diagnóstico para TEAF.(44) El código 4 dígitos se basa en valorar de manera independiente las 4 características definitorias de TEAF, evaluando la magnitud de cada una de ellas. Así, a través de diversos ítems dentro de cada categoría se obtiene una puntuación de cada uno de ellos. La Tabla 1 recoge los aspectos a valorar para obtener la puntuación de cada una de las categorías.

TABLA 1.
Categorías a puntuar para obtener el código de 4 dígitos del Sistema
Diagnóstico Código 4-Dígitos para TEAF creado por Astley y sus colaboradores
de la Universidad de Washington. (44)

SISTEMA DIAGNÓSTICO CÓDIGO - 4 DÍGITOS	1. Déficit de crecimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Percentil peso • Percentil talla
	2. Facies característica de SAF	<ul style="list-style-type: none"> • Longitud de la hendidura palpebral • Prominencia surco nasolabial • Grosor de labio superior (figura 12)
	3. Alteraciones a nivel de SNC	<ul style="list-style-type: none"> • Estructural: microcefalia, alteraciones anatómicas documentadas por imagen, etc. • Funcional: habilidades cognitivas, memoria, función ejecutiva, función motora, lenguaje, atención, nivel de actividad, aprendizaje, etc.
	4. Exposición prenatal a alcohol	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmada de alto riesgo: alta concentración de alcohol al menos una vez por semana. • Confirmada no de alto riesgo. • Desconocida. • Ausente.

FIGURA 12.
Escala pictórica para
la valoración del
surco nasolabial y
labio superior, en raza
caucásica, desarrollada
por FAS Diagnostic and
prevention network.
Universidad de
Washington 1993. (44)



La magnitud de cada característica se puntuará de manera independiente entre 1 y 4, siendo el 4 la máxima expresión de la alteración a describir, coherente con la presencia de SAF (Figura 13). De esta manera obtendremos un código de 4 dígitos entre 1111 y 4444 que nos derivará a una lista de 256 códigos diagnósticos (A-V) y, finalmente, éstos a un listado de 22 categorías diagnósticas que abarcan desde el SAF completo o parcial, hasta rasgos centinela para la exposición prenatal a alcohol o trastornos del neurodesarrollo sin rasgos físicos. Este sistema diagnóstico nos provee de una breve explicación de cada uno de los diagnósticos que aporta la información básica necesaria tanto para los profesionales sanitarios como para el paciente y su familia.

1.5 (b) / CONSECUENCIAS OFTALMOLÓGICAS DE LA EXPOSICIÓN PRENATAL A ALCOHOL

El desarrollo ocular es uno de los más afectados por la exposición prenatal a alcohol. Los efectos teratogénicos del alcohol han sido estudiados sobre modelos animales mostrando su capacidad de inducción de alteraciones de sistemas mayores de neurotransmisión, como el glutamato y el ácido aminobutírico (GABA), durante períodos críticos del desarrollo. Induce la apoptosis en masa de las células nerviosas en desarrollo. (49)

Entre las manifestaciones oculares que podemos encontrar en los sujetos con TEAF están la hipoplasia del nervio óptico, tortuosidad de los vasos sanguíneos retinianos, colobomas y microftalmía. (51) La hipoplasia del nervio óptico es la alteración más frecuente de entre las descritas en estos niños. Pro-

FIGURA 13.
Ejemplo de diagnóstico SAF mediante el sistema diagnóstico Código 4-Dígitos. (44) Tomada del sitio web FAS Diagnostic and Prevention Network. Universidad de Washington 1993.

4-Digit Diagnostic Code™									
One Example of FAS									
				3	4	4	4		
significant	significant	definite	4		X	X	X	4	high risk
moderate	moderate	probable	3	X				3	some risk
mild	mild	possible	2					2	unknown
none	none	unlikely	1					1	no risk
Growth Deficiency	FAS Facial Features	CNS Damage		Growth	Face	CNS	Alcohol		Prenatal Alcohol

bablemente se deba a la degeneración de las células ganglionares retinianas en el contexto de la neurodegeneración secundaria a la apoptosis aguda inducida por el alcohol. (52)

En poblaciones de riesgo como los adoptados del este de Europa se han descrito hasta un 78% de alteraciones a nivel ocular.(53) Muchas de las alteraciones oculares descritas en la literatura como la disminución de agudeza visual o la mayor tasa de estrabismo parecen estar correlacionadas con las alteraciones neurocognitivas propias de los TEAF.(54)

Son pocos los estudios publicados sobre las alteraciones a nivel de habilidades cognitivas visuales en sujetos expuestos prenatalmente a alcohol. Se han descrito alteraciones a nivel de habilidades visoespaciales, función ejecutiva, función visomotora, atención, aprendizaje y memoria visual.(55-57) La alteración a nivel de la respuesta inhibitoria tiene consecuencias negativas sobre el control oculomotor. Estas consecuencias a nivel visomotor, junto a las alteraciones visoperceptivas, se ven reflejadas en la vida diaria y el rendimiento académico de estos niños.

1.6

EVALUACIÓN VISUAL

Para una correcta visión ha de existir integridad y un correcto funcionamiento de las vías aferente y eferente del sistema visual. Desde la retina hasta la corteza visual y áreas extraestriadas, todos los niveles han de funcionar adecuadamente. Una exploración oftalmológica completa debería evaluar todos los niveles del sistema visual.

1.6 (a) / EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA BÁSICA

Una exploración oftalmológica en un niño incluye valoración de agudeza visual, motilidad ocular, estereopsia, capacidad de fusión, estudio del polo anterior, fondo de ojo y refracción bajo cicloplegía.

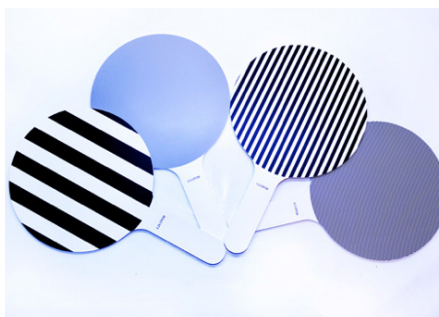
1. Agudeza visual (AV): suele ser la primera de las exploraciones que se realizan en la consulta y una de las principales fuentes de información para el oftalmólogo. Se define como la habilidad del sistema visual de detectar cambios en el ambiente. Se ha de determinar sin corrección y con la corrección del paciente si la tiene, monocular y binocularmente, tanto de lejos como de cerca. La forma en la que se estima o cuantifica varía en función de la edad y colaboración del niño:

Niños preverbales:

❖ Test de resolución:

(a) Test de mirada preferencial (TMP): consiste en mostrar simultáneamente dos cuadros, uno de ellos gris y el otro con una rejilla de rayas blancas y negras. La frecuencia de las franjas bicolor irá aumentando progresivamente y la mayor frecuencia que capte la atención del paciente nos indicará su AV en ciclos por grado. Existen diferentes test diferentes disponibles: tarjetas de Teller, palas de LEA (Figura 14) o el Test de Cardiff que en lugar de franjas bicolor utiliza dibujos de trazo blanco y negro sobre fondo gris. Puede sobreestimar la AV de niños con alteraciones en el sistema visual por lo que, a pesar de que nos permite una valoración cuantitativa de la AV, los resultados se han de interpretar con precaución y siempre como paso previo a un futuro test de reconocimiento.

FIGURA 14.
Test de mirada preferencial: palas de LEA.



(b) Potenciales evocados visuales (PEV): es un método objetivo que se puede realizar desde el nacimiento. Valora la integridad retiniana y de la vía visual a través del registro de la respuesta eléctrica de la corteza visual occipital tras la estimulación de la retina. A través de unos electrodos colocados en el cuero cabelludo occipital se estima la AV según el menor estímulo capaz de generar respuesta, de manera proporcional a los resultados en adultos.

(c) Nistagmus optocinético: se basa en los movimientos de seguimiento y sacádicos de refijación que aparecen al presentar un test de franjas negras sobre fondo blanco en movimiento. La capacidad de resolución se estima variando el grosor de las franjas. Es un método objetivo aunque aporta poca información.

❖ Test de estimación:

(a) Fijación y seguimiento: haciendo fijar al niño sobre un objeto que llame su atención en binocular podremos valorar la estabilidad de la fijación y su capacidad para mantenerla, la precisión del seguimiento en todas las direcciones de la mirada, el correcto alineamiento ocular y la presencia de movimientos anormales como el nistagmus. Monocularmente aporta información sobre la alternancia de la fijación o la presencia de forias o tropias.

(b) Resistencia a la oclusión: se compara el comportamiento del niño ante la oclusión de uno y otro ojo.

(c) Test del prisma vertical: se coloca un prisma de 10 Dp de base inferior delante de uno de los ojos. Si la fijación es correcta se producirá una alternancia de la

misma observándose un movimiento vertical de los ojos. Nos permite valorar la alternancia de la fijación así como la dominancia de uno de los ojos si existiera.

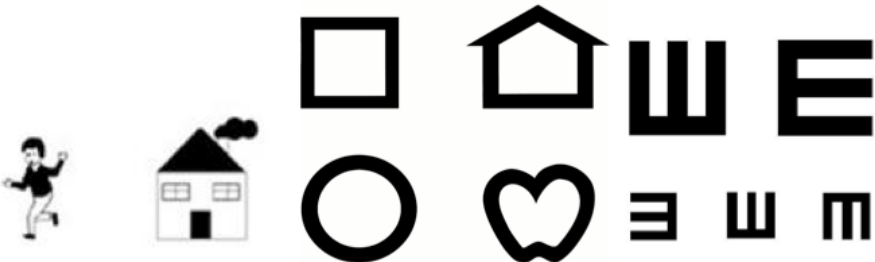
❖ Niños en edad verbal: se utilizan métodos de reconocimiento. Uno de los principales retos es adecuar el optotipo a las características del paciente (madurez, sociabilidad, capacidad verbal...). En muchos casos, en torno a los 4 años se pueden utilizar los mismos test que en adultos.

(a) Test de elección forzada: se hace elegir al niño entre dos imágenes emparejadas con pequeñas diferencias como en el test de las ruedas rotas.

(b) Test direccionales: requieren de habilidades especiales que se adquieren en torno a los 3,5-4 años de edad. Ejemplos de test direccionales son el test de la E tumbada y el de la C de Landolt.

(c) Test de respuesta verbal o emparejamiento: existen optotipos que utilizan dibujos (test de Pigassou, test de Lea Hyvarinen, test de Allen) (Figura 15) de mayor o menor complejidad y precisión, test numéricos y test con letras como el HTVO o el ETDRS, utilizados en adultos.

FIGURA 15.
Optotipos de
reconocimiento:
Pigassou, LEA, Test de
la E.



2. Motilidad ocular: se han de estudiar las versiones y ducciones en las 9 posiciones de la mirada. También se explorarán las vergencias. Para la valoración del correcto alineamiento ocular y cuantificación de la desviación si la hubiera:

(a) Test de Hirschberg: se valora la localización y simetría del reflejo corneal cuando se iluminan los ojos con una luz puntual. Cada milímetro de desplazamiento se corresponde con 8° de desviación ocular aproximadamente.

(b) Método de Krimsky: observando la desviación del reflejo mediante el método de Hirschberg, se coloca un prisma delante del ojo fijador hasta que el reflejo del ojo desviado se halle centrado.

(c) Cover test: es el método diagnóstico de referencia para la valoración del estrabismo. Se ha de realizar tanto en visión lejana como cercana, con corrección y sin ella y en todas las posiciones de la mirada para detectar posibles incomitancias. Se requiere un paciente colaborador que tenga fijación central y pueda mantenerla durante la prueba. Sirve para detectar desviaciones latentes o forias y manifiestas o tropias, unilaterales y alternantes, mediante la interpretación de los movimientos de fijación que realizan los ojos al ocluir y desoccluir con un ocluser opaco o traslúcido mientras el paciente mira a un punto de fijación a una distancia determinada.

- Cover unilateral (cover-uncover): sirve para diferenciar entre foria (no existe desviación manifiesta pero hay movimiento de refijación) y tropia (existe desviación manifiesta) y para saber si es unilateral o alternante.

- Cover alternante: nos indica la dirección de la desviación. Pone de manifiesto la desviación total (foria + tropia) al ser un test muy disociante, por lo que es ideal para detectar heteroforias.

- Prisma cover: sirve para cuantificar la desviación. Consiste en ir poniendo prismas de potencia creciente sobre el ojo desviado hasta que no se produzca movimiento de refijación a la realización del cover test alternante.

(d) Test de las varillas de Maddox: evalúa el tipo de desviación sin clasificarla en foria o tropia. Se trata de un test disociante en el que se antepone una varilla de Maddox en un ojo y se valora el tipo de diplopía que se produce al hacer al paciente fijar un punto luminoso con ambos ojos.

3. Estereopsia: los test para la evaluación de la visión estereoscópica se basan en mostrar al paciente una imagen similar en cada ojo, desplazadas en horizontal, de manera que estimulen puntos retinianos ligeramente no correspondientes. Para una correcta estereopsia se requiere una AV similar en ambos ojos y un buen alineamiento ocular. Entre los test disponibles los más utilizados en la exploración pediátrica son:

(a) **Titmus test:** se puede utilizar a partir del año de edad. Se presenta una mosca para valorar la marcoestereopsia (3000 arcsec) y 9 círculos y tres líneas de animales que pueden detectar hasta 40 seg de arco de visión estereoscópica. Se realiza con gafas polarizadas.

(b) **TNO test:** consiste en 7 láminas con figuras. Valora la estereopsis cuantitativa y cualitativamente desde 60 a 480 seg de arco. Requiere gafas rojo-verde.

(c) **Test de Lang:** consiste en una tarjeta con imágenes en tres dimensiones. Es capaz de detectar estereopsias de entre 1200 y 550 seg de arco sin necesidad de gafas compatibles.

4. Capacidad fusional: para valorar la existencia de supresión utilizaremos el Test de Worth. La prueba consta de 4 luces, 2 verdes, 1 blanca y 1 roja. Requiere gafas rojo (ojo derecho)-verde (ojo izquierdo) y se ha de realizar tanto en visión lejana como cercana. Si el paciente es capaz de fusionar verá las 4 luces en dos colores, en caso contrario si suprime uno de los ojos sólo verá dos rojas (si existe supresión del ojo izquierdo) o 3 verdes (si suprime el ojo derecho).

4. Refracción bajo cicloplejía: los niños tienen una gran capacidad de acomodación por lo que se recomienda llevar a cabo la refracción tras la instilación de colirio ciclopléjico.

5. Segmento anterior: mediante lámpara de hendidura.

6. Fondo de ojo: se realiza generalmente mediante oftalmoscopia indirecta, bajo dilatación pupilar.

1.6 (b) / EXPLORACIÓN ESTRUCTURAL

La retina, como parte del SNC, es una ventana única que nos permite la visualización directa del mismo. Para ello las estructuras oculares, desde el segmento anterior hasta las capas externas de la retina han de ser transparentes. Así, mediante dispositivos ópticos sencillos podemos valorar el SNC, a través de la visualización del nervio óptico.

En los últimos años, la funduscopia o la retinografía han sido complementados en la práctica oftalmológica diaria con el uso de instrumentos que permiten la medición de las capas retinianas de manera objetiva y cuantitativa. Uno de ellos es la tomografía de coherencia óptica (OCT) con la que podemos obtener imágenes de alta resolución de las estructuras retinianas.

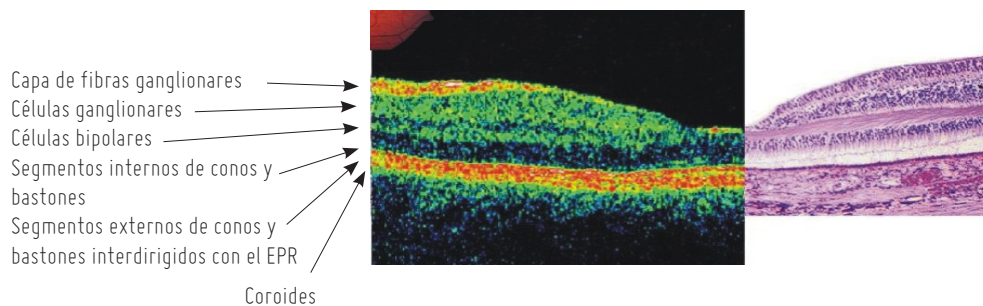
Mediante interferometría de baja coherencia, la tecnología OCT utiliza dos haces de luz: uno de muestra que contiene el objeto de estudio y otro de referencia, normalmente reflejado por un espejo. Mediante la combinación de los haces reflejados se obtiene una reconstrucción de la imagen del tejido. Esto se consigue en apenas unos segundos y es totalmente inocuo para el paciente. Así, obtenemos una imagen en tiempo real de la retina y, por lo tanto, del SNC.

Desde su introducción en los años 80, la OCT se ha convertido en un instrumento fundamental en el trabajo diario del oftalmólogo para el proceso diagnóstico, seguimiento y la toma de decisiones terapéuticas en muchas patologías. Los dispositivos de dominio espectral han mejorado las prestaciones de sus antecesores consiguiendo una resolución de las imágenes de entre 5 y 7 micras. Entre ello se encuentra el Cirrus-OCT (Carl Zeiss Meditec, USA), una OCT de alta resolución (HD-OCT) disponible desde 2007.

Este dispositivo realiza 27.000 barridos en un segundo. Utiliza como fuente de luz un diodo de emisión de luz de 840 nm y tecnología de detección de dominio de frecuencia o Fourier, mediante la cual un espectómetro colocado en un detector que recibe los haces luminosos desde el tejido explorado y desde el espejo de referencia, resuelve las interferencias de las diferentes profundidades simultáneamente. Las imágenes que obtenemos son de alta resolución y nos permiten la distinción y medición del grosor de las distintas capas retinianas (Figura 16).

FIGURA 16.

Imagen de OCT y corte histológico macular. Tomado de Santisteban Freixas 2010.



El hecho de que la tecnología OCT sea reproducible, no invasiva, inocua, sencilla y rápida de realizar la hace especialmente útil en la población pediátrica. Aproximadamente a partir de los 4 años de edad los niños se muestran colaboradores para su realización. Para niños de menor edad o no colaboradores existen OCT portátiles que hacen posible su traslado al quirófano en caso de necesidad de exploración bajo sedación anestésica. Recientemente se han publicado datos de normalidad para los valores de grosor macular y de capas de fibras del nervio óptico en niños. (58,59)

La posibilidad de identificar y ser capaces de cuantificar las distintas capas de la retina de manera precisa ha hecho que se plantee la utilización de los resultados mediante OCT como biomarcador de daño neurológico en determinadas patologías neurológicas como esclerosis múltiple, Alzheimer o Parkinson. (60-62) En niños, la OCT también ha sido utilizada para valorar las alteraciones a nivel del desarrollo retiniano secundarias a la prematuridad. (63-65)

1.6 (c) / EVALUACIÓN DEL PROCESAMIENTO VISUAL

En la actualidad, la exploración oftalmológica estandarizada no incluye la evaluación de las habilidades cognitivas visuales. El estudio de las habilidades neurocognitivas, incluyendo las habilidades visoperceptivas y visomotoras, supone un gran reto para los distintos profesionales sanitarios implicados, desde pediatras y oftalmólogos hasta psicólogos y pedagogos, siendo ideal la participación de un equipo multidisciplinar.

Para la evaluación del procesamiento visual hemos de evaluar tanto las habilidades visuales básicas como campo visual, agudeza visual y sensibilidad al contraste como habilidades visuales superiores como memoria visual, atención visual o espacialidad. En muchos casos los niños con alteraciones a nivel cognitivo visual presentan déficits tanto a nivel básico como superior. Además, la existencia de alteraciones orgánicas como defectos refractivos no corregidos o desórdenes cognitivos globales, como TDAH, pueden alterar los resultados de pruebas diagnósticas como test visoperceptivos, obteniéndose resultados patológicos en casos de procesamiento visual normal. No existen métodos diagnósticos estandarizados ni exentos de sesgos. A pesar de estas dificultades, se han propuesto distintos tipos de exploraciones para la valoración del procesamiento visual:

(a) Cuestionarios clínicos estandarizados: el tiempo en consulta es limitado y, en muchas ocasiones la colaboración del niño dificulta una exploración detallada. Los padres o cuidadores tienen una perspectiva más amplia de las conductas del niño y esa información se ha demostrado muy útil en el proceso diagnóstico de alteraciones del desarrollo neurológico visual del niño en sus primeros años de vida.(66,67) En la figura 17 se muestran algunas de las preguntas del cuestionario PreViAs para la valoración de las habilidades visuales en niños preverbales.

Dutton y sus colaboradores, proponen una batería de preguntas de alta sensibilidad y especificidad para alteraciones cognitivas visuales a través de las cuales podremos tanto localizar el daño como valorar las repercusiones del mismo en la vida diaria de paciente y familiares.(68) Esto nos permitirá realizar un mejor enfoque tanto a nivel médico como familiar o escolar.

FIGURA 17.

Selección de preguntas del cuestionario PreViAs para la valoración de habilidades visuales en edad preverbal.

	SÍ	NO
1. ¿Le interesan a su hijo/a las luces y fija en ellas su mirada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Mantiene su hijo/a la mirada en objetos o personas durante al menos unos segundos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Es capaz de dirigir la mirada hacia un foco de sonido?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Es capaz de cambiar la mirada rápidamente entre dos objetos o personas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Sigue el movimiento de un objetivo próximo que se desplaza lentamente en dirección horizontal y vertical?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Observa sus propias manos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Trata de alcanzar juguetes y objetos en sus manos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Coge y manipula objetos interesándose por ellos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ¿Se gira hacia una fuente de sonido colocada detrás?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ¿Se mira en un espejo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(b) Evaluación electrofisiológica y comportamental: para la evaluación global de las habilidades visuales Atkinson y sus colaboradores (69) proponen complementar la evaluación funcional con exploraciones electrofisiológicas. El procesamiento visual se puede estratificar según el nivel de complejidad de procesamiento siendo el más básico el registrado por los PEV flash o patrón reverso, pues registran la actividad antes de producirse el procesamiento visual. Este grupo de trabajo propone la utilización de PEV de orientación reversa (OR-PEV) y el test de cambio de fijación para valorar el daño cerebral precoz y predecir los resultados visuales y cognitivos a largo plazo. Los OR-PEV son el siguiente nivel de complejidad respecto al patrón flash pues requiere cierto nivel de procesamiento visual al realizarse con estímulos cambiantes. En el test de cambio de fijación se evalúa la atención visual al medir el tiempo de aparición de la sacada de atención al aparecer un estímulo en periferia, estando el paciente fijando otro objeto.

Para el estudio de las habilidades visuales superiores, el grupo de Atkinson ha diseñado juegos de ordenador para evaluar los procesos visuales corticales globales a través del procesamiento en áreas extraestriadas sobre forma y movimiento. Del mismo modo, la Atkinson Battery of Child Development for Examining Functional Vision (ABCDEFV) es una batería de pruebas funcionales que mide el comportamiento visual desde el nacimiento hasta los 5 años y nos permite valorar el uso de la visión para la función espacial y cognitiva.(70)

(c) Test neuropsicológicos: En neuropsicología está ampliamente extendido el uso de test estandarizados para el diagnóstico y manejo de muchas patologías. Realizados bajo las mismas condiciones y criterios de evaluación, permiten obtener resultados objetivos y cuantitativos de los procesos en estudio.

Existen test que nos permiten la exploración a nivel visoperceptivo y visomotor y de reconocimiento facial. Entre los más frecuentemente utilizados se encuentran:

- Batería L94: Evalúa la percepción visual en niños en relación a su nivel de inteligencia no-verbal. Así, nos permite valorar la percepción visual en relación a una referencia cognitiva. (71)
- Test of Visual Perceptual Skills (TVPS-3): analiza la discriminación visual, memoria visual, relaciones espaciales, constancia de forma, memoria visual secuencial, figura-fondo y cierre visual a través de una

batería de subtest. No requiere coordinación motora ni empleo del lenguaje por lo que es especialmente útil en niños con alteraciones a estos niveles. En cada uno de los subtest se pide al paciente que realice distintas tareas, dependiendo de la habilidad a estudiar, a través de figuras abstractas presentadas en distintas láminas. Por ello, tampoco es necesaria la categorización.(72)

- **Test of Visual Analysis Skills (TVAS):** valora la integración visual motora a través de la copia de figuras geométricas de dificultad creciente. Ésta es la mejor manera para evaluar la coordinación motora necesaria para una adecuada percepción visual. Nos permite explorar la coordinación ojo-mano y la capacidad de planificación visual. La integración visual motora es un proceso complejo dentro del procesamiento visual cognitivo.(73)
- **Test gestáltico de Bender:** explora la capacidad visual motora a partir de los 4 años de edad a través de la copia de figuras geométricas. Sus resultados, además de aspectos de la capacidad visual, también permite obtener información sobre síndromes clínicos como trastornos psiquiátricos o deficiencias mentales de forma rápida y sencilla.
- **Test de integración visomotora de Beery Buktenica:** explora la percepción visual, coordinación motriz y capacidad de construcción visual identificando debilidades en áreas concretas.
- **Test de la figura compleja de Rey Osterrietch:** estudia la actividad perceptiva, la planificación y la memoria visual. Utilizado tanto en niños como en adultos con alteraciones cognitivas pues valora el nivel de desarrollo intelectual.
- **Test de Frostig:** valora la percepción visual entendida como la suma de una serie de habilidades: coordinación visual y motora, figura-fondo, constancia de forma y relaciones espaciales. Realizado para edades entre 4 y 10 años.
- **Test de Benton:** evalúa la capacidad de reconocimiento facial. Se pide al sujeto que reconozca una misma cara en varias fotografías tomadas con distintos ángulos y condiciones de iluminación.
- **Test de memoria y aprendizaje TOMAL** (por sus siglas en inglés Test

Of Memory and Learning): posee dos subtest dedicados a la memoria facial y memoria facial demorada. En ellos se pide al sujeto que memorice una o más caras y posteriormente las identifique de entre un numeroso grupo de fotos. Permite obtener resultados ajustados por edad, fundamental a la hora de valorar la capacidad de reconocimiento facial pues se termina de desarrollar en torno a los 30 años.(74)

- Test de Baron-Cohen: evalúa la capacidad de interpretación de emociones. Éste es un proceso visual superior más complejo que el reconocimiento facial simple. Consiste en pedir al paciente que describa las emociones que se muestran en diversas fotos en blanco y negro. Dada su mayor complejidad es útil en niños mayores y adultos.

1.6 (d) / EVALUACIÓN DEL PROCESAMIENTO VISUAL

Diversas técnicas electrofisiológicas y de imagen, cada vez más avanzadas, nos permiten la valoración y registro de los movimientos oculares.(75) Algunas de las más utilizadas actualmente:

- Electro-oculografía (EOG): realiza el registro del campo eléctrico generado por la diferencia de potencial entre la córnea (positiva) y el EPR (negativo), mediante electrodos colocados alrededor de la órbita. Las variaciones del potencial se correlacionan con los movimientos oculares con muy buena resolución temporal. El oculograma siempre se combina con algún tipo de estímulo o registro para obtener modalidades como la de registro de nistagmus, reflejos vestíbulo-oculares o, el más recientemente desarrollado, protocolo de estimulación magnética transcraneal mediante resonancia magnética funcional.
- Videoculografía (VOG): permite realizar registros de manera no invasiva y con relativa libertad de la cabeza. La videofilmación directa es la forma más sencilla de VOG. Tras la obtención de las imágenes con una videocámara se lleva a cabo el análisis de las posiciones de los reflejos luminosos corneales.
- Eye tracking o gaze tracking: gracias a los grandes avances informáticos de las últimas décadas, es posible realizar un procesa-

miento en tiempo real de imágenes complejas. Tras un proceso de calibración, se captan imágenes del movimiento ocular con una resolución espacial de 0.2° y una frecuencia de muestreo de hasta 1 kHz. Utiliza infrarrojos y la posición ocular se calcula a partir del vector entre el centro de la pupila y la reflexión corneal de dicho haz. Actualmente se están desarrollando algoritmos que utilizan inteligencia artificial para intentar evitar la calibración previa que requiere el eyetracker. Los actuales eye trackers remotos permiten obtener información muy precisa sobre las características de la fijación y seguimiento visuales y movimientos sacádicos, sin apenas colaboración por parte de los pacientes, y mediante dispositivos no invasivos.

2
JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Muchas son las dificultades a las que tienen que hacer frente los niños adoptados. Si además han nacido en países del este de Europa, en muchos aspectos, éstas serán aún mayores. Las transformaciones socioeconómicas y políticas de esta región desde los años 90 han derivado en un detrimento de su sistema sanitario y de protección a la infancia, que ha incrementado el número de huérfanos y niños institucionalizados. Muchos de ellos acaban siendo adoptados por familias extranjeras.

En España, en los últimos veinte años se han adoptado más de 10.000 niños procedentes de Europa del este.⁽¹⁾ A su llegada a nuestro país, en torno a un 70% de ellos mostraron alguna alteración del neurodesarrollo, en gran porcentaje relacionados con la exposición prenatal a alcohol. Este hecho supone un gran impacto, no sólo en la vida diaria y rendimiento escolar de los niños sino también a nivel familiar, social y económico.⁽⁵⁾

Las alteraciones del neurodesarrollo, como los trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF), suponen un gran reto para los profesionales que las afrontan y requieren de un abordaje multidisciplinar. Hemos elegido este grupo poblacional por su alto riesgo de exposición prenatal a alcohol y desarrollo de TEAF. Planteamos la valoración oftalmológica como parte del proceso diagnóstico y del seguimiento de patologías del desarrollo cognitivo y neurológico.

El abordaje de estos niños requiere equipos multidisciplinarios que permitan una valoración global de todas las dificultades a las que se enfrentan. A nivel visual es necesaria una valoración exhaustiva, que incluya evaluación tanto estructural como funcional del sistema visual y de su integración a nivel cognitivo. El objetivo de la presente tesis es ahondar en todos estos aspectos de la visión que pueden potencialmente encontrarse afectados en este grupo de niños.

Por un lado, la localización única de la retina nos permite una visualización directa del sistema nervioso central a través de la exploración del fondo de ojo. Técnicas de imagen avanzadas como la tomografía de coherencia óptica (OCT) permiten, además, la medida de las estructuras retinianas de manera objetiva y cuantitativa. La OCT es un método no invasivo, fácil y sencillo de realizar, y por ello especialmente útil en la exploración de niños. Planteamos valorar su

utilidad en alteraciones del neurodesarrollo, como los TEAF o los derivados de la exposición prenatal a otras sustancias tóxicas (tabaco, cocaína), a la hora de cuantificar el daño neuronal subyacente y su evolución en el tiempo.

Por otro lado, el correcto desarrollo de las habilidades cognitivas visuales es esencial para un normal desarrollo neurológico. Se ha demostrado para patologías del neurodesarrollo, como la prematuridad, que el deterioro de las habilidades visuales superiores como la visopercepción y la integración visual visomotora influyen negativamente en el rendimiento académico de estos niños.⁽⁷⁶⁾ Pretendemos ampliar el conocimiento de los déficits a nivel de la función visual en otras patologías del neurodesarrollo.

En el caso de los niños con TEAF, tan prevalente en nuestra población de estudio, una de sus principales características es la inatención, que influye de manera negativa en el control oculomotor, imprescindible para una buena función visual. En la actualidad, gracias al desarrollo de la tecnología, disponemos de dispositivos de registro de los movimientos oculares que nos permiten cuantificar el control oculomotor. Por ello, proponemos la utilización del dispositivo DIVE (Device for an Integral Visual Examination) para la valoración de la estabilidad de la fijación y, por tanto, del control oculomotor y su afectación. Además, dada la comorbilidad con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, parece interesante explorar si los patrones de inestabilidad de la fijación, en caso de estar presentes, son diferentes, pudiendo resultar una herramienta útil para el diagnóstico diferencial entre ambas patologías.

En las alteraciones del neurodesarrollo, el diagnóstico precoz y la identificación de los dominios deficitarios nos permiten establecer estrategias que mejoren la vida diaria de los niños afectados y de sus familias, no sólo mejorando las estrategias de rehabilitación y escolarización de los niños sino también ayudando a su entorno a identificar y comprender las dificultades a las que se enfrentan diariamente. La valoración de la función visual se hace imprescindible y resulta una herramienta muy útil dentro de todo este proceso.

3
HIPÓTESIS

1

La alteración del ambiente perinatal, como la producida por el consumo de alcohol durante la gestación, induce cambios estructurales en las capas de la retina que pueden ser detectados mediante tomografía óptica.

2

El consumo de alcohol durante la gestación influye negativamente en el desarrollo cognitivo visual.

3

Los cambios morfológicos objetivables en las capas de la retina, así como las alteraciones a nivel cognitivo visual, se relacionan con los rasgos físicos característicos de los niños con trastornos dentro del espectro alcohólico fetal.

4
OBJETIVOS

Objetivo principal:

Evaluar las características de la afectación visual, tanto orgánicas como funcionales, en adoptados del este de Europa.

Objetivos secundarios:

- Cuantificar las alteraciones retinianas, objetivables mediante el estudio con OCT, en niños con TEAF.
- Evaluar la función visual y las habilidades cognitivas visuales en los niños con TEAF.
- Evaluar las alteraciones en el control oculomotor de niños adoptados de Europa del este y determinar la eficacia del tratamiento para el TDAH en estos niños.
- Evaluar la relación entre las alteraciones estructurales retinianas, medidas con OCT, y funcionales visuales a nivel visoperceptivo, medidas con test funcionales, así como del control oculomotor mediante evaluación con eye tracker, y los rasgos antropométricos presentes en niños con TEAF.

5
MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDIO

5.1 (a) / **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Con la finalidad de dar respuesta a la hipótesis y objetivos planteados con anterioridad, se planteó un proyecto para estudiar el sistema visual, tanto a nivel morfológico como funcional, de niños adoptados del este de Europa. Para ello se pusieron en marcha varios estudios observacionales, de cohortes (Figura 18).

El protocolo de dichos estudios ha sido diseñado siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki y ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón (CEICA). (ANEXO I)

A todos los participantes, por mediación de sus padres o tutores legales, así como a todos los mayores de 12 años, con independencia del grupo de clasificación, se les ha solicitado permiso para ser incluidos en el estudio mediante un consentimiento informado. (ANEXO II)

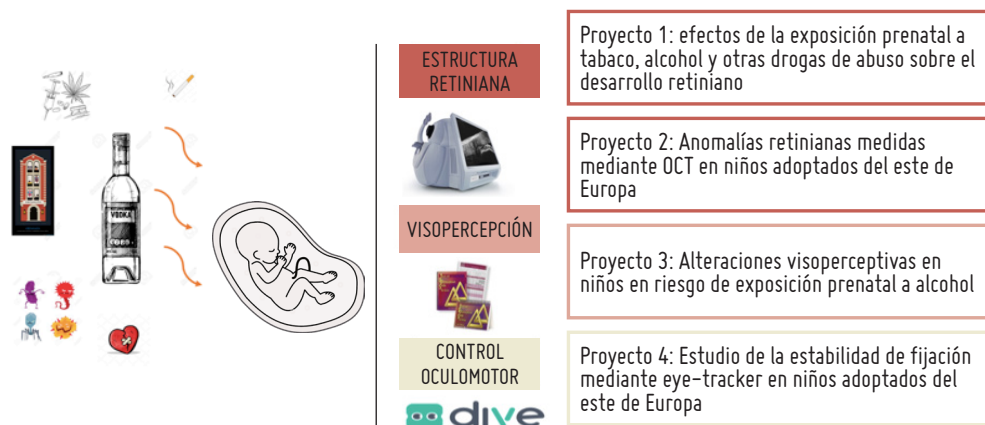
5.1 (b) / **SELECCIÓN DE LA MUESTRA:**

Para la formación de las cohortes de niños procedentes de países del este de Europa se envió una carta a las familias adoptantes de esta procedencia informándoles de la puesta en marcha del proyecto, sus objetivos y ofrecerles la posibilidad de participación (ANEXO III) mediante el envío de un correo electrónico a la dirección facilitada en la carta. Todo ello se llevó a cabo en colaboración con el Servicio de Prevención y Protección a la Infancia y Adolescencia de la Diputación General de Aragón (DGA) y el apoyo de la asociación de familias adoptantes de Aragón (AFADA).(ANEXO IV)

Los pacientes para la creación de los grupos control se seleccionaron de entre los niños atendidos en Consultas Externas de Oftalmología del Hospital Infantil Miguel Servet por revisiones rutinarias o patología banal, o familiares sanos de los trabajadores del centro, que cumplieran los criterios de inclusión.

FIGURA 18.

Esquema de los proyectos para el estudio de las alteraciones oftalmológicas en niños adoptados del este de Europa y niños expuestos prenatalmente a tóxicos.



PROYECTO 1

Efectos de la exposición prenatal a tabaco, alcohol y otras drogas de abuso sobre el desarrollo retiniano. Para valorar el efecto de diferentes sustancias sobre la estructura retiniana se exploró mediante OCT a una cohorte de 49 niños con antecedentes de exposición prenatal a tóxicos atendidos y controlados en consultas de oftalmología del Hospital Universitario Infantil Miguel Servet de Zaragoza. La cohorte de estudio se subdividió según la sustancia a la que fueron expuestos prenatalmente los niños, formándose tres grupos: 25 niños con antecedentes de exposición prenatal a tabaco, 20 con antecedentes de exposición a alcohol durante la gestación y 4 expuestos a drogas de abuso. Se conformó un grupo control pareado por edad.

PROYECTO 2

Anomalías retinianas medidas mediante OCT en niños adoptados del este de Europa. Para la valoración de la estructura retiniana en niños adoptados del este de Europa, se diseñó un estudio de cohortes. La cohorte de estudio estaba formada por 59 niños procedentes del este de Europa, pareados por edad y sexo, con controles nacidos en España, cuyos embarazos fueron controlados, sin exposición prenatal a tóxicos. A todos ellos se les sometió a una exploración oftalmológica completa, incluyendo la realización de una OCT.

PROYECTO 3

Alteraciones visoperceptivas en niños en riesgo de exposición prenatal a alcohol. El estudio de la función visual en niños adoptados del este de Europa se llevó a cabo mediante la comparación de una cohorte de 79 niños adoptados frente a un grupo control de niños nacidos en España, pareado por edad y sexo, con embarazos controlados, sin exposición prenatal a tóxicos. A todos ellos se les sometió a tres diferentes test visoperceptivos: TVPS-3, TVAS y el subtest de reconocimiento facial del test TOMAL.

PROYECTO 4

Estudio de la estabilidad de fijación mediante eye-tracker en niños adoptados del este de Europa. En nuestro último proyecto, incluimos la utilización de un DIVE, equipado con tecnología de eye tracking, para ampliar la valoración de la función visual en adoptados del Este de Europa, estudiando su control oculomotor. Para ello, se conformó una cohorte de 29 niños adoptados de Europa del Este, comparándolos con un grupo control, pareados por edad, de niños nacidos en España con embarazos controlados sin exposición prenatal a tóxicos. Se realizó un análisis posterior dividiendo el grupo de adoptados en tratados y no tratados para TDAH.

5.1 (c) / CRITERIOS DE EXCLUSIÓN E INCLUSIÓN

Todos los participantes debían tener entre 4 y 19 años, así como aceptar y firmar el consentimiento informado. En el caso del grupo de estudio, como criterio de inclusión se estableció que fueran adoptados de países de Europa del este o

tuvieran antecedentes de exposición conocida prenatal a tóxicos como tabaco, alcohol o drogas de abuso.

Todos los niños con historia de enfermedades oculares, defectos genéticos o malformaciones congénitas fueron excluidos del estudio. También se excluyeron de la muestra los pacientes con alteraciones neurológicas mayores, así como aquellos que no colaboraron para la realización de alguna de las pruebas del protocolo exploratorio.

5.2

PROTOCOLO EXPLORATORIO

FIGURA 19.
Protocolo exploratorio



5.2 (a) / RECOGIDA DE DATOS:

Los datos perinatales e infantiles se recogieron de la historia clínica del hospital o de la historia clínica informatizada del Servicio Aragonés de Salud, en caso de pertenecer otro hospital dentro de la Comunidad Autónoma de Aragón. Se pidió a los padres de los niños adoptados participantes en el estudio, que aportaran

los informes pediátricos de su país de origen en caso de poseerlos. Los datos personales y clínicos recogidos de cada uno de los participantes en los distintos proyectos, quedan recogidas en la Tabla 2.

TABLA 2.

Datos personales y clínicos recogidos de cada uno de los niños participantes en el estudio

- Sexo
- País de nacimiento
- Tratamientos sistémicos
- Alergias medicamentos
- Fecha de nacimiento
- Antecedentes personales
- Intervenciones quirúrgicas
- Informes preadoptivos

5.2 (b) / EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA GENERAL:

Todos los niños fueron explorados por un oftalmólogo pediátrico de la Unidad de Oftalmología Infantil del Hospital Universitario Miguel Servet, de Zaragoza. Se llevó a cabo una exploración oftalmológica completa incluyendo:

- Agudeza visual: mejor agudeza visual corregida.
- Refracción bajo cicloplejía: midriasis farmacológica con colirio Ciclopléjico 10 mg/ml, (Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU).
- Biomicroscopía anterior mediante lámpara de hendidura.
- Exploración de la musculatura extraocular: cover test simple y alterno, valoración de ducciones y versiones.
- Examen estereopsis: Test TNO.
- Exploración capacidad de fusión: Test de Worth.

- Oftalmoscopia de segmento posterior indirecta con lente de +20 dioptrías (Volk Optical Inc, Mentor, EEUU) previa midriasis farmacológica.

5.2 (c) / EXPLORACIÓN ESTRUCTURAL: OCT

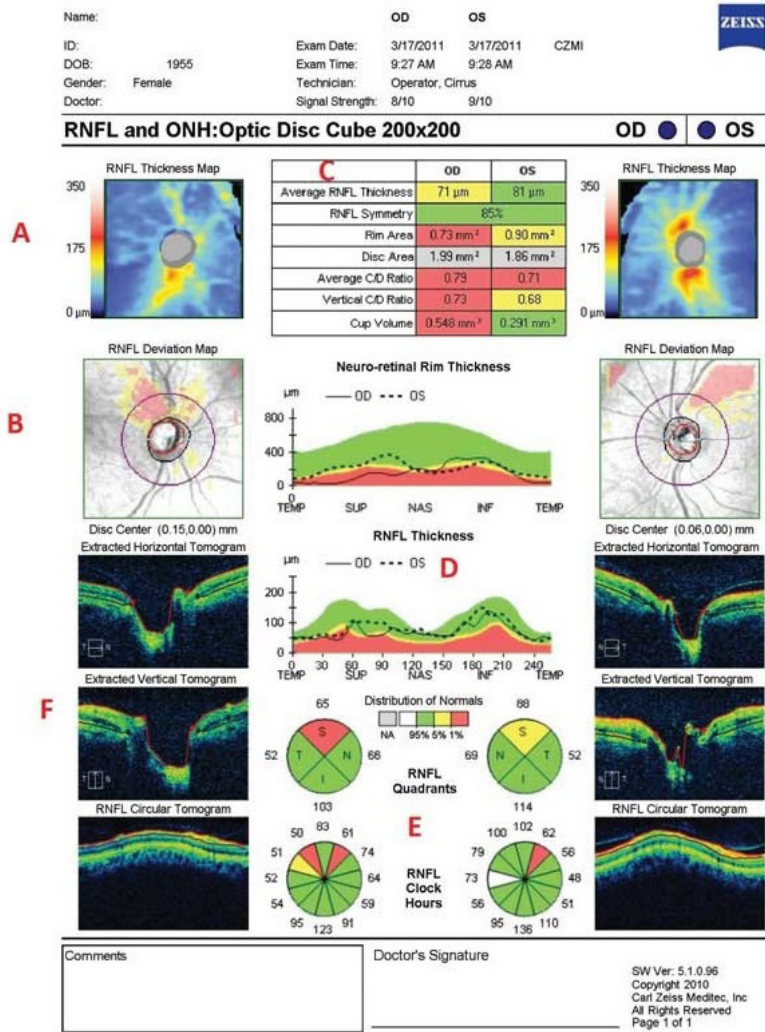
El examen mediante OCT se llevó a cabo utilizando Cirrus HD-OCT (OCT3, Carl Zeiss Meditec, USA) (Figura 20,21). Los protocolos usados fueron el Optic disc cube 200x200 y Macular cube 200x200. El protocolo Optic disc cube analiza un área de 6 mm² mediante una cuadrícula de 200 escáneres lineales horizontales. El algoritmo del software detecta automáticamente el centro del disco óptico del escáner volumétrico, circunvalando con un diámetro de 3.46 mm desde este centro, y calculando el espesor. El protocolo Macular cube 200x200 lleva a cabo 6 escáneres radiales maculares consecutivos, de 6 mm de longitud, centrados en la fóvea. Las imágenes se analizaron utilizando el software de mapeo OCT3. El algoritmo para el análisis de células ganglionares segmenta un área anular de 14,13 mm² centrada en la fóvea.

El OCT se realizó al final de la exploración oftalmológica (Proyecto 1 y 2), por un operador experto, y bajo cicloplejía, para mejorar la calidad de las imágenes. Ambos ojos de cada uno de los pacientes fueron evaluados aunque sólo un ojo por niño fue incluido para su análisis, eligiendo el escáner OCT de mejor calidad, o al azar cuando ambos ojos eran de calidad óptima. No se excluyó a ningún paciente por mala calidad de las imágenes.

FIGURA 20.
Cirrus HD-OCT (OCT3, Carl Zeiss Meditec, USA)



FIGURA 21.
Hoja de resultados tras análisis de CFNR en ambos ojos
mediante Cirrus HD-OCT.



5.2 (d) / EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VISUAL:

TEST COGNITIVOS VISUALES

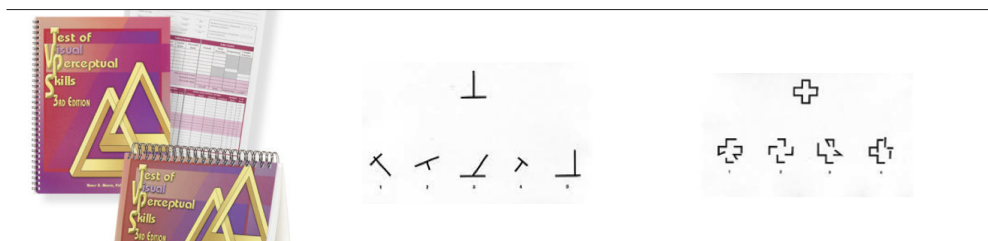
Los niños participantes en el proyecto relacionado con el estudio de la función visual (proyecto 3) realizaron además tres test estandarizados para el análisis de sus habilidades cognitivas visuales: TVPS-3, TVAS y Test de memoria facial, subtest del Test TOMAL. Todos ellos fueron realizados por un explorador entrenado para ello, situando a los niños en un ambiente tranquilo y con la corrección óptica adecuada si fuera necesaria.

1. Test of Visual Perception Skills (TVPS-3): El TVPS-3 es un test para valorar las habilidades perceptivas visuales, sin participación motora, a través de la medición de siete habilidades específicas.(72) Cada uno de los subtest explora una de dichas habilidades, en el siguiente orden:

- **Discriminación visual:** se muestra una figura de referencia y se solicita al paciente seleccionar de entre las mostradas en la parte inferior de la lámina una exactamente igual.
- **Memoria visual:** consiste en memorizar una figura de referencia, que se muestra durante un tiempo determinado, y seleccionar la idéntica al de entre las que se muestran a continuación.
- **Relaciones espaciales:** se pide al paciente que señale la figura con una orientación diferente al resto.
- **Constancia de forma:** se ha de seleccionar la figura de forma idéntica a la de referencia aunque con distinto tamaño u orientación.
- **Memoria visual secuencial:** se mostrarán al paciente series crecientes de figuras que habrá de memorizar y posteriormente localizar de entre las posibles respuestas que se le muestren.
- **Figura-fondo:** se debe localizar una figura dentro de un fondo complejo.
- **Cierre visual:** se pide al paciente que seleccione la figura de entre las de trazo incompleto de la línea inferior de la lámina que, una vez unidos los trazos, resultase idéntica a la figura superior de referencia.

Cada uno de los subtest está formado por 16 láminas en blanco y negro presentadas en orden de creciente dificultad. El test comienza mostrando dos ejemplos en los que el examinador se asegura la comprensión por parte del niño. Comienza evaluando los procesos visuales básicos, como la discriminación visual, y va aumentando en dificultad hasta finalizar valorando las habilidades visuales complejas mediante la figura-fondo y el cierre visual. Tanto cada uno de los subtest, como la puntuación general en TVPS se puntúan de manera objetiva, ofreciendo datos normalizados por edad, cuyas tablas están incluidas en el cuadernillo de corrección que aporta el fabricante (Figura 22).

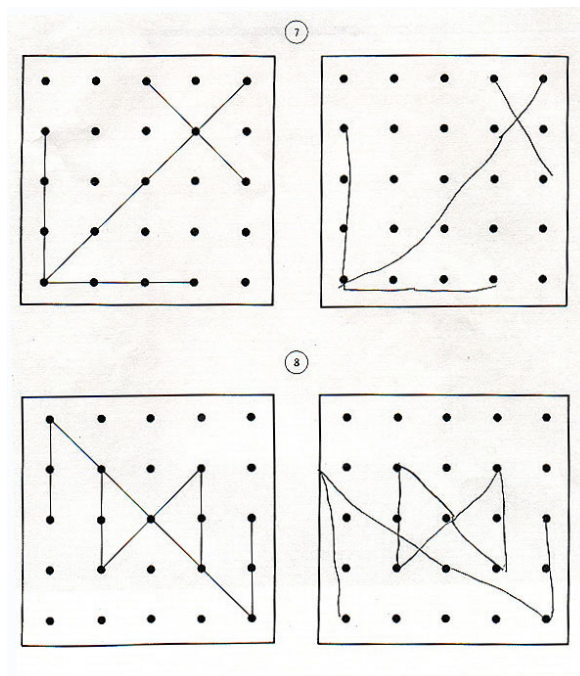
FIGURA 22.
Test of Visual Perception Skills
(TVPS-3). Láminas pertenecientes a
los subtest de constancia de forma y
cierre visual.



2. Test of Visual Analysis Skills (TVAS): este test evalúa la integración visual y motora a través de la capacidad de reproducción de figuras geométricas de creciente dificultad.(73) Se presentan 18 figuras que han de ser copiadas con la mayor exactitud posible en el recuadro que aparece al lado de la figura de referencia. La dificultad va en aumento según avanza el test, desapareciendo progresivamente los puntos de referencia, que facilitan la reproducción, en el espacio reservado para la copia. Se permite al participante rectificar, sin tiempo para la realización de la prueba (Figura 23).

La puntuación obtenida en el test se corresponde con el número de figuras reproducidas con exactitud. Existe una tabla de referencia de normalidad según la edad del niño, siendo la calificación final superior, igual o inferior a lo esperado para la edad del paciente.

FIGURA 23.
Test of Visual Analysis Skills (TVAS).



3. Subtest de memoria facial del Test of Memory and Learning (TOMAL): (74)

El test TOMAL explora la memoria y el aprendizaje por medio de diversos subtest. Se trata de una batería estandarizada que permite valorar en profundidad estas capacidades desde los 5 a los 19 años. Dentro de la memoria no verbal se encuentra el subtest de memoria facial. Se trata de un test no verbal en el que se solicita al sujeto el reconocimiento e identificación de fotografías de caras de personas en blanco y negro, de entre un grupo de las mismas, de diferente edad, sexo y raza. Se muestra al niño una serie de fotografías aisladas, se le pide

que las memorice durante un tiempo acotado, y posteriormente las identifique, seleccionándolas entre un grupo de numerosas fotografías. El test consta de 12 paneles de fotos en número creciente, siendo el tiempo disponible para la memorización mayor según aumenta la dificultad (Figura 24).

El test evalúa el recuerdo instantáneo (reconocimiento facial) y el recuerdo demorado (reconocimiento facial demorado) de manera objetiva. La puntuación se obtiene sumando el número de identificaciones correctas. La puntuación es fácilmente traducible a valores de normalidad percentilados por edad, según las tablas aportadas por el fabricante en el cuadernillo de corrección.

FIGURA 24.
Subtest de memoria facial del *Test of Memory and Learning*, (TOMAL).



5.2 (e) / EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE LA FIJACIÓN:

DIVE (Proyecto 4)

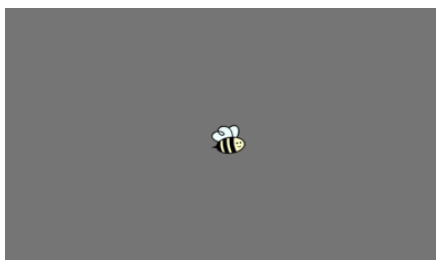
Todas las exploraciones se realizaron con DIVE (Device for an Integral Visual Examination), un dispositivo que consta de una pantalla de 12 pulgadas y una resolución de 2160 x 1440 píxeles, junto a un eye tracker situado debajo de la pantalla que recoge todos los movimientos oculares durante la prueba (Figura 25). La resolución temporal máxima del sistema es de 60 Hz, con una precisión de 0.5 deg y una resolución espacial bajo condiciones óptimas de 0.1 deg, según

FIGURA 25.

Dispositivo DIVE (Device for an Integral Visual Examination).

**FIGURA 26.**

Pantalla de comienzo del Test para la evaluación de la estabilidad de fijación, mediante DIVE, con objetivo de fijación central.



datos facilitados por el fabricante. Dos operadores, quienes fueron instruidos por la misma persona (VP) en la utilización del dispositivo antes del comienzo del estudio, llevaron a cabo la exploración mediante eye tracking de los niños participantes.

La exploración de la estabilidad de fijación y movimientos sacádicos se llevó a cabo en una habitación en silencio y en condiciones de iluminación mesópicas. Los niños fueron colocados en una silla a 50 cm de la pantalla para asegurar un correcto eye tracking, sin sujeción de la cabeza. Se les pidió que siguieran distintos estímulos que aparecían en la pantalla sin mover la cabeza.

Antes de llevar a cabo el estudio de fijación, se realizó una calibración del eye tracker de acuerdo con el manual de utilización del dispositivo, siguiendo las instrucciones del fabricante. El objetivo de fijación consiste en un dibujo de una abeja en el que se combinan diferentes aspectos como tamaño (8 mm y 17 mm), sonido (con y sin zumbido) y movimiento (estático o con un leve movimiento simulando vibración). Cada una de las secuencias que componen el test comienzan con un objetivo de fijación central (Figura 26) y, tras 4 segundos, aparecen a lo largo de la pantalla, y de manera aleatoria, 24 estímulos periféricos, con una distan-

cia fija de separación de 9.26 deg entre dos estímulos consecutivos. Cada estímulo aparece en pantalla durante 4 segundos, sin superposición de estímulos.

La fijación fue objetivada utilizando un algoritmo bien establecido basado en la dispersión.(77) Se calculó la estabilidad de la fijación a través del área de la elipse de contorno bivalente (BCEA), dónde se cuantifica en grados cuadrados (deg²) el área de la elipse que engloba cierto porcentaje de las posiciones de fijación registradas durante el proceso. (78) Por lo tanto, a menor valor de BCEA, mayor estabilidad de fijación. Para calcular la BCEA que contuviera P=68,2% de los puntos de fijación, se utilizó la siguiente ecuación:

$$BCEA = 2 * k * \pi * \sigma_x * \sigma_y * (1-p^2)^{1/2},$$

donde σ_x es la posición estándar de la posición horizontal del ojo, σ_y es la desviación estándar de la posición vertical del ojo, p es el coeficiente de correlación de Pearson entre las posiciones verticales y horizontales, y k se obtiene al calcular P como $P=1-e^{-k}$.(79)

El rendimiento sacádico se cuantificó mediante el tiempo de reacción sacádico (SRT), que se define como el periodo de tiempo transcurrido entre la aparición de un nuevo estímulo y el inicio del movimiento sacádico en la dirección de dicho estímulo.

5.2 (f) / ANTROPOMETRÍA

Con el fin de identificar TEAF, dado la población de alto riesgo con la que trabajamos, un médico (OC), entrenado para ello, obtuvo medidas antropométricas del grupo de niños adoptados de países de Europa del Este. Tomando como referencia para el diagnóstico de este grupo de trastornos, el sistema diagnóstico Código 4-Dígitos para TEAF, desarrollado por el grupo de trabajo de la Doctora Astley de la Universidad de Washington,(44) se recogieron medidas de talla, peso, perímetro cefálico (PC) y rasgos faciales, como la longitud de hendidura palpebral y las características del surco nasolabial y labio superior. El Código Diagnóstico 4-Dígitos consiste en un método simple, comprensible y basado en la evidencia para el diagnóstico del espectro completo de trastornos derivados del consumo de alcohol durante la gestación. Los 4 dígitos hacen referencia a las 4 claves diagnósticas que definen los TEAF. Se puntúan de manera indepen-

diente, en una escala del 1 al 4, siendo 1 la ausencia completa de rasgos TEAF y 4 su presencia severa, en el siguiente orden: (1) Déficit de crecimiento; (2) Rasgos faciales SAF; (3) Alteraciones del SNC, estructurales o funcionales; y (4) Exposición prenatal a alcohol.

La hendidura palpebral fue medida con una regla transparente de plástico sujetándola cerca del ojo, sin llegar a tocarlo. La estrechez de labio superior y la prominencia del surco nasolabial se valoró y puntuó utilizando la tabla pictórica para raza caucásica elaboradas por el grupo de trabajo de la Universidad de Washington (Figura 12).(44) En ella se pueden observar 5 fotografías, puntuadas entre 1 y 5, en orden creciente según la severidad del aspecto del labio y el surco. Todas las medidas se ajustaron por edad y se expresaron en percentiles.

5.3

ANÁLISIS DE DATOS

Las variables del estudio fueron recogidas en una base de datos de Microsoft Office Access diseñada para este estudio. El análisis estadístico se realizó usando el software SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

5.3 (a) / ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Para describir las características de los sujetos incluidos en el estudio, así como los parámetros obtenidos en las diferentes pruebas, se estudió su distribución y se calculó la media, con su intervalo de confianza del 95%, la desviación estándar, y los rangos, para las variables cuantitativas. En el caso de los parámetros que presentaron una gran dispersión se utilizaron la mediana y los rangos intercuartílicos para describirlos.

5.3 (b) / ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Se comprobó el ajuste a la normalidad de las diferentes variables a estudio mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se compararon las diferencias en los

parámetros cuantitativos analizados mediante t de Student para muestras independientes o análisis de la varianza (ANOVA) si las variables se ajustaban a la distribución normal y U de Mann Whitney o test de Kruskal Wallis si no lo hacían. Se aplicó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Las variables cualitativas se compararon mediante la χ^2 de Pearson.

La relación entre las variables cuantitativas se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Pearson en el caso de variables con una distribución normal o el coeficiente de Spearman en caso contrario. En los proyectos 2 y 3 se analiza la correlación entre las variables antropométricas y las variables oftalmológicas, siendo éstas las mediciones de la retina obtenidas mediante OCT y los test visoperceptivos respectivamente.

En el proyecto 4 se realizaron análisis multivariante considerando como variables independientes la edad, el sexo, la presencia de signos centinela de TEAF y la comorbilidad de TDAH en tratamiento, y como variables dependientes los diferentes parámetros oculomotores.

6
RESULTADOS

6.1

PROYECTO 1: Efectos de la exposición prenatal al alcohol, tabaco y otras drogas de abuso sobre el desarrollo retiniano

Los resultados de este proyecto han sido publicados en la revista Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología:

Castillo O, Gonzalez I, Prieto E, Perez T, Altermir I, Pablo LE, Pueyo V. Efectos de la exposición prenatal a alcohol, tabaco y otras drogas de abuso sobre el desarrollo retiniano. Arch Soc Esp Oftalmol. 2018 Sep 27. doi: 10.1016/j.of-tal.2018.08.001. (ANEXO V)

6.1. (a) / CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Un total de 49 niños expuestos prenatalmente a tóxicos fueron incluidos en el estudio. Un niño, expuesto prenatalmente a tabaco no fue incluido en el análisis por falta de colaboración para la realización de la OCT. De entre ellos, 25 niños sufrieron exposición a tabaco durante la gestación, 20 al alcohol y 4 a otras drogas de abuso como la heroína, cocaína o metadona. El grupo control fue formado por 25 niños cuyos embarazos habían sido controlados sin exposición a tóxicos. Todos los participantes, tanto en el grupo de expuestos como en el grupo control, eran de raza caucásica, con edades comprendidas entre los 5 y los 18 años. La media de edad en el grupo de expuestos fue de 9,26 años, y en el grupo control de 9,90 años, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p=0,94$ para la comparación edad en el grupo de expuestos frente a controles).

6.1. (b) / RESULTADOS FUNCIÓN VISUAL Y FONDO DE OJO

La AV fue igual o superior a 0,2 logMAR en todos los niños, salvo en 2 de los niños expuestos prenatalmente a alcohol, con rangos de 0,4-0,1 logMAR para

el grupo de expuestos, frente a 0,16-0,1 logMAR del grupo control. No se encontraron diferencias significativas en la agudeza visual ni en el error refractivo entre los niños expuestos a tóxicos y el grupo control. Sí hubo tales diferencias en cuanto a estereoagudeza, medida mediante el test TNO.

Del mismo modo se encontró mayor tasa de estrabismo en los niños expuestos que en los controles, así como mayores alteraciones en la exploración fundoscópica. La Tabla 3 muestra los hallazgos en la exploración oftalmológica de cada uno de los diferentes grupos de niños expuestos a tóxicos y el grupo control. En todos los casos la miopía fue inferior a -4.50 Dp, la hipermetropía menor de +5.00 Dp y el astigmatismo menor de 4 Dp.

TABLA 3.

Comparación de la función visual y fondo de ojo entre los diferentes grupos de exposición a tóxicos y el grupo control

Característica/Resultado		Exp. Drogas (n=4)	Exp. Alcohol (n=20)	Exp. Tabaco (n=25)	Controles (n=25)	p*
Agudeza visual (logMAR)		0,1	0,164	0,102	0,104	0,058
Estereopsia		150,0	439,0	59,6	99,6	<0,001
Defecto refractivo						0,486
	Miopia	0	6 (24%)	3 (15%)	5 (20%)	
	Hipermetropía	0	5 (20%)	5 (25%)	4 (16%)	
	Astigmatismo	0	5 (20%)	4 (20%)	2 (8%)	
Estrabismo						0,006
	Endesviación	0	4 (16%)	5 (25%)	0	
	Exodesviación	0	2 (8%)	1 (5%)	0	
	Estrab. Vertical	0	1 (4%)	0	0	
Alteraciones nervio óptico						<0,001
	Palidez	2 (50%)	5 (20%)	0	0	
	Hipoplasia	0	1 (4%)	0	0	

*p = nivel de significación estadística de la comparación expuestos-no expuestos.

6.1. (c) / RESULTADOS MEDICIONES OCT

La estructura retiniana evaluada mediante OCT difiere significativamente entre los niños expuestos prenatalmente a tóxicos y los controles sanos. La Tabla 4 recoge todos los parámetros retinianos cuantificados mediante OCT en cada uno de los grupos estudiados. El espesor de la CFNR fue menor en el grupo de niños expuestos a tóxicos durante el embarazo, tanto el espesor medio como cada uno de los análisis del mismo por cuadrantes. Del mismo modo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grosor de la CCG, siendo menor en todos los grupos de expuestos. En cuanto al espesor macular, a pesar de una tendencia al adelgazamiento en el grupo de expuestos, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Tampoco se encontraron diferencias en los parámetros relativos a la estructura del nervio óptico como el área de disco, área de anillo.

TABLA 4 .

Parámetros medidos mediante OCT en todos los grupos de estudio: expuestos a tabaco, alcohol, drogas de abuso y controles sanos.

Parámetros	Expuestos Drogas (n=4)	Expuestos Alcohol (n=20)	Expuestos Tabaco (n=25)	Controles (n=25)	P	P1	P2	P3
CFNR media (µm)	72,00	72,92	94,60	99,68	< 0,001	0,279	<0,001	0,214
CFNR superior (µm)	83,33	91,57	117,76	127,48	<0,001	0,075	<0,001	0,082
CFNR nasal (µm)	50,66	62,14	71,80	72,28	0,005	0,010	<0,001	0,712
CFNR inferior (µm)	83,00	91,57	125,04	128,60	<0,001	0,051	<0,001	0,593
CFNR temporal (µm)	61,33	46,36	67,36	68,28	<0,001	0,572	<0,001	0,522
Área anillo (mm ²)	1,87	1,54	1,57	1,59	0,445	0,114	0,361	0,992
Área disco (mm ²)	2,82	1,96	1,96	1,96	0,124	0,023	0,740	0,534
Área excavación/disco ratio	0,78	0,41	0,34	0,32	0,135	0,034	0,157	0,669
Espesor macular (µm)	260,75	268,35	267,62	276,84	0,148	0,030	0,133	0,133
Fóvea (µm)	276,00	250,42	268,98	240,80	0,019	0,088	0,527	0,006
CCG media (µm)	67,25	69,78	82,00	85,91	<0,001	<0,001	<0,001	0,024
CCG mínimo (µm)	57,75	59,85	74,86	80,26	<0,001	0,004	<0,001	0,168

Abreviaturas: CCG, capa células ganglionares; CFNR: capa fibras nerviosas de la retina.

P= Comparación entre sujetos expuestos y no expuestos

P1= Comparación entre controles y sujetos expuestos a drogas de abuso

P2= Comparación entre controles y sujetos expuestos a alcohol

P3= Comparación entre controles y sujetos expuestos a tabaco

Dentro de los niños expuestos a tóxicos durante la gestación, se realizó un análisis de cada uno de los subgrupos expuestos a diferentes tóxicos, encontrándose un mayor adelgazamiento en el grosor retiniano en todos los parámetros en los niños expuestos a drogas de abuso, seguidos de los expuestos prenatalmente a alcohol. Ambas reducciones en el espesor retiniano fueron estadísticamente significativas. El escaso tamaño de muestra del grupo de niños expuestos a drogas de abuso ($n=4$) es con probabilidad el responsable de la ausencia de significación estadística en todos los parámetros estudiados. En el caso de aquellos niños cuyas madres fumaron durante el embarazo, también muestran un menor grosor de todos los parámetros explorados, encontrando significación estadística en la reducción de la CCG.

Se realizó un análisis de regresión para valorar la influencia del sexo en las medidas retinianas de CCG sin encontrar resultados estadísticamente significativos para el sexo ($p=0,976$), sí siendo significativo en el modelo la influencia de la exposición prenatal a tóxicos (exposición a tabaco $p = 0,032$; exposición a drogas de abuso $p<0,001$; exposición a alcohol $p < 0,001$).

6.2

PROYECTO 2: Anomalías retinianas medidas mediante tomografía de coherencia óptica en niños adoptados del Este de Europa

Los resultados de este proyecto fueron presentados como comunicación oral en un congreso nacional:

Olimpia Castillo, Inmaculada González, Victoria Pueyo, Teresa Pérez. “Hallazgos oftalmológicos mediante Tomografía de Coherencia Óptica en niños adoptados del Este de Europa”. 92 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología (SEO) Málaga (España). 21-24 Septiembre 2016.

6.2. (a) / CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

En el estudio se incluyeron 59 niños adoptados del Este de Europa. De entre ellos 46 nacieron en Rusia, 10 en Ucrania, 2 en Kazajistán y 1 en Bulgaria. Todos los niños eran de raza caucásica con edades comprendidas entre los 5,9 y los 16,8 años (media de edad 10,3 años). El grupo control se formó con 59 niños nacidos en España, con embarazos controlados sin exposición prenatal a tóxicos. La media de edad en el grupo control fue de 10,1 años (rango 5,31 a 17,74). Ambos grupos estaban formados por 35 niños (59,32%) y 24 niñas (40,68%). 20 de los niños del grupo de adoptados (34%) fueron diagnosticados de TEAF.

6.2. (b) / RESULTADOS FUNCIÓN VISUAL Y FONDO DE OJO

En la tabla 5 se detallan las características de función visual y nervio óptico de ambos grupos de estudio. La agudeza visual fue normal (0,1 o mejor LogMAR, o 0.8 o mejor en escala Snellen) en todos los niños, salvo 2 niños adoptados. A pesar de que la proporción de errores refractivos, estrabismo y nistagmus fue mayor en el grupo de niños adoptados del este de Europa, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control. Los niños adoptados presentaron mayor tasa de alteraciones a nivel del nervio óptico que los controles, como luego se detectaría también mediante el estudio con OCT de la retina.

TABLA 5 . Comparación de la función visual y fondo de ojo entre los diferentes grupos de exposición a tóxicos y el grupo control

Característica		Niños adoptados (n=59)	Niños control (n=59)	P
Agudeza visual (logMar)		0,01	0,01	0,405
Estereoagudeza	Completa	38 (64%)	55 (93%)	<0,001
	Reducida o nula	22 (36%)	5 (7%)	
Refracción bajo cicloplegia	Miopía	7 (11,86%)	10 (16,94%)	0,549
	Hipermetropía	6 (10,16%)	7 (11,86%)	
	Astigmatismo	6 (10,16%)	4 (6,77%)	
Estrabismo	Esodesviación	6 (10,16%)	0	0,001
	Exodesviación	2 (3,38%)	0	
	Estrabismo vertical	2 (3,38%)	0	
Nistagmus		2 (3,38%)	0	0,496
Anomalías del nervio óptico	Palidez	6 (10,16%)	0	< 0,001
	Hipoplasia	8 (13,55%)	0	

6.2. (c) / RESULTADOS MEDICIONES OCT

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la estructura neuronal retiniana del grupo de niños adoptados frente al grupo control, medida mediante OCT. Los niños adoptados con TEAF mostraron mayor afectación de las estructuras retinianas presentando tanto una CFNR como CCG más delgada, como se detalla en la Tabla 6.

TABLA 6. Parámetros medidos mediante OCT en niños adoptados del Este de Europa, con y sin TEAF, y el grupo control.

Parámetros	Niños adoptados con TEAF (n=20)	Niños adoptados sin TEAF (n=39)	Niños control (n=59)	P
CFNR espesor medio (μm)	76,55 \pm 15,34	87,15 \pm 10,52	97,03 \pm 12,27	< 0,001
CFNR superior (μm)	96,00 \pm 21,91	107,69 \pm 15,48	120,60 \pm 24,36	<0,001
CFNR nasal (μm)	61,55 \pm 18,64	65,87 \pm 11,35	73,86 \pm 12,39	<0,001
CFNR inferior (μm)	99,25 \pm 24,58	116,23 \pm 20,31	126,47 \pm 21,55	<0,001
CFNR temporal (μm)	49,40 \pm 15,26	58,54 \pm 13,15	66,53 \pm 10,82	<0,001
CCG espesor medio (μm)	71,45 \pm 9,97	78,58 \pm 8,14	83,07 \pm 10,92	<0,001
CCG espesor mínimo (μm)	63,10 \pm 16,67	70,89 \pm 15,98	78,86 \pm 13,61	<0,001

Abreviaturas: CCG, capa células ganglionares; CFNR, capa fibras nerviosas de la retina.

6.2. (d) / ANTROPOMETRÍA

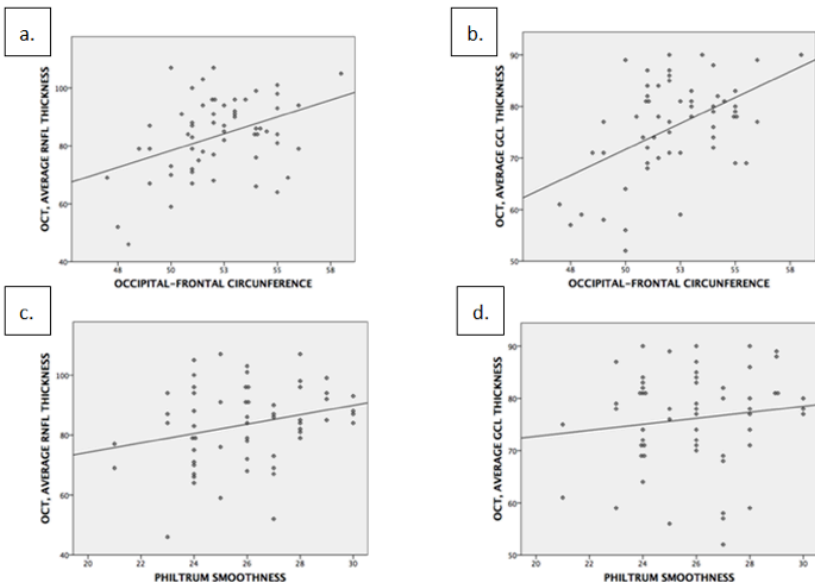
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los percentiles de talla y peso, ajustados por edad y sexo, del grupo de adoptados respecto al grupo control. El percentil de talla fue 37,14 en el grupo de niños adoptados del este de Europa frente a 38,75 en el grupo control ($p=0,140$). El percentil de peso de los niños adoptados fue 33,31 frente a 26,50 del grupo control ($p=0,189$). Las medidas antropométricas tomadas a los niños adoptados quedan recogidas en la Tabla 7. Utilizando los criterios diagnósticos recogidos en el sistema diagnóstico Código Diagnóstico 4-Dígitos (44) para el diagnóstico de TEAF, se encontraron rasgos centinela TEAF en un 34% de los niños adoptados de Europa del este. Al correlacionar las medidas retinianas obtenidas con OCT con las medidas antropométricas faciales tomadas en el grupo de adoptados se encontró una correlación significativa entre las estructuras neuronales retinianas y muchos de los parámetros faciales distintivos de TEAF. La correlación fue significativa entre: espesor medio de CFNR y el PC, la longitud de la hendidura palpebral, la prominencia del surco nasolabial y el grosor del labio superior; y entre el espesor medio de CCG y el PC, prominencia del surco nasolabial y grosor de labio superior, como se muestra en la Tabla 7 y la figura 27. No se encontró correlación entre el espesor medio de CFNR o CCG y los percentiles de peso y talla.

TABLA 7. Características antropométricas del grupo de niños adoptados del Este de Europa, y su correlación con las medidas retinianas obtenidas con OCT.

	Media±DS	Rango	Correlación con CFNR media	Correlación con CCG media
Perímetro cefálico (cm)	52,22±2,29	47-58	R=0,402 p=0,002	R=0,495 p<0,001
Percentil perímetro cefálico	26±28,35	1-99	R=0,204 p=0,121	R=0,311 p=0,018
Distancia intercantal (mm)	29,47±2,62	17-35	R=-0,025 p=0,850	R=-0,133 p=0,321
Longitud hendidura palpebral(mm)	25,95±2,22	21-30	R=0,263 p=0,045	R=0,133 p=0,320
Prominencia surco nasolabial*	2,76±1,06	1-5	R=-0,310 p=0,017	R=-0,282 p=0,032
Grosor labio superior*	2,76±1,04	1-5	R=-0,286 p=0,028	R=-0,259 p=0,050

* Escala pictórica 5-puntos sistema diagnóstico Código 4-Dígitos para TEAF: Guía 1 para raza caucásica creada por el FAS Diagnostic and Prevention Network de la Universidad de Washington.(44)

FIGURA 27. Gráfico de dispersión para medidas faciales frente a medidas retinianas en el grupo de niños adoptados.



6.3

PROYECTO 3: Alteraciones visoperceptivas en niños con alto riesgo de exposición prenatal a alcohol

Los resultados de este proyecto han sido presentados en un congreso internacional como comunicación en panel y en uno nacional como comunicación oral:

Victoria Pueyo, Olimpia Castillo, Inmaculada González, Esther Prieto, Teresa Pérez, Irene Altemir. "Visual perceptual disabilities in children adoptees from Eastern Europe". 43rd Annual Meeting of the European Paediatric Ophthalmological Society (EPOS) Oxford (UK). 2 Septiembre 2017.

Olimpia Castillo, Esther Prieto. "Alteraciones cognitivas visuales en niños en riesgo de exposición prenatal a alcohol". 94 Congreso Sociedad Española de Oftalmología (SEO) Granada (España). 26-29 Septiembre 2018.

6.3. (a) / CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Un total de 78 niños adoptados de Europa del Este se incluyeron en el estudio: 63 niños nacidos en Rusia, 11 nacidos en Ucrania, 3 en Kazajistán y 1 en Bulgaria. 50 eran varones (64,1%) y 28 mujeres (35,9%). Todos los niños participantes eran de raza caucásica, con edades comprendidas entre 5,3 y 16,5 años, con una media de edad de 10,7 años. El grupo control lo formaron 39 niños, pareados por edad y sexo. La media de edad del grupo control fue de 10,3 años (rango: 5,5 a 16,8 años). De entre los niños adoptados, 21 fueron diagnosticados de TEAF (26,9%).

6.3. (b) / RESULTADOS FUNCIÓN VISUAL Y FONDO DE OJO

Los resultados de la exploración de función visual y nervio óptico quedan recogidos en la Tabla 8. La agudeza visual fue normal (0,1 o mejor logMAR, o 0,8 o mejor en escala Snellen) en todos los niños incluidos en el estudio a excepción de 3 niños adoptados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a error refractivo, estrabismo y nistagmus, a pesar de que la tasa de alteraciones a estos niveles fue mayor en el grupo de adoptados del este de Europa. Los niños adoptados presentaron mayor proporción de alteraciones a nivel del nervio óptico en el examen fundoscópico que los niños del grupo control.

TABLA 8. Comparación entre la función visual y el examen fundoscópico entre el grupo de niños adoptados y el grupo control.

Características		Niños adoptados (n=78)	Niños control (n=39)	p
Agudeza visual (logMar)		0,021	0,015	0,427
Estereoagudeza (arcsec)		314,87	70,77	0,007
Refracción bajo cicloplegia	Miopia	18 (23,07%)	8 (20,51%)	0,852
	Hipermetropia	4 (5,13%)	1 (2,56%)	
	Astigmatismo	4 (5,13%)	3 (7,69%)	
Estrabismo	Esodesviacion	7 (8,97%)	0	0,084
	Exodesviacion	9 (11,54%)	2 (2,56%)	
	Estrabismo vertical	2 (2,56%)	0	
Anomalías del nervio óptico	Palidez	12 (15,38%)	0	0,002
	Hipoplasia	9 (11,54%)	0	

6.3. (c) / RESULTADOS TEST VISOPERCEPTIVOS

La Tabla 9 recoge los resultados de la exploración visoperceptiva y visomotora. Los resultados obtenidos por los niños adoptados fueron peores que los obtenidos por los niños del grupo control en la puntuación global del test TVPS-3, así como en 4 diferentes habilidades visocognitivas: relaciones espaciales, constancia de forma, figura-fondo y cierre visual. Los resultados obtenidos por el grupo de adoptados en las habilidades discriminación visual, memoria visual y memoria secuencial fueron peores que los del grupo control, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. La puntuación en el test TVAS fue similar en ambos grupos de estudio. Por último, los niños adoptados obtuvieron peor puntuación que los controles en el subtest de memoria facial del test TOMAL en su ejercicio de reconocimiento inmediato, siendo similares los resultados para el reconocimiento diferido.

TABLA 9. Comparación de habilidades visoperceptivas y visomotoras entre el grupo de niños adoptados y el grupo control.

Características		Niños adoptados (n=78)	Niños control (n=39)	p
TVPS*	Percentil global	49,76	66,79	0,005
	Percentil discriminación visual	43,37	51,67	0,167
	Percentil memoria visual	40,87	45,36	0,508
	Percentil relaciones espaciales	64,27	81,95	0,005
	Percentil constancia de forma	40,88	58,72	0,007
	Percentil memoria secuencial	42,74	49,10	0,376
	Percentil figura-fondo	51,49	74,13	0,004
	Percentil cierre visual	48,04	64,28	0,015
TVAS **	Puntuación global	12,92	13,79	0,455
TOMAL test***	Percentil memoria facial	42,16	57,08	0,006
	Percentil memoria facial demorada	57,99	55,86	0,688

*TVPS: Test of Visual Perceptual Skills; ** TVAS: Test of Visual Analysis Skills; *** TOMAL: Test of Memory and Learning

6.3. (d) / ANTROPOMETRÍA

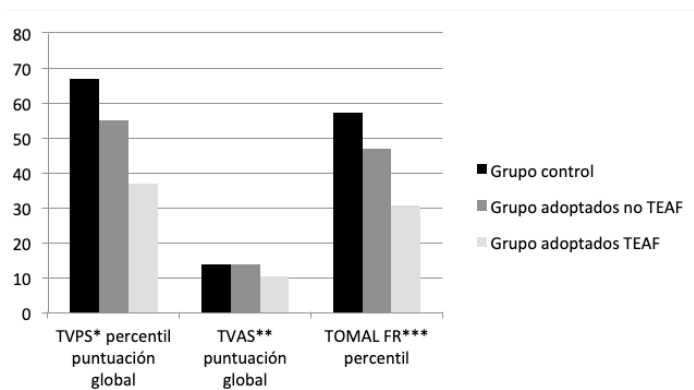
Las medidas antropométricas recogidas en el grupo de niños adoptados quedan detalladas en la Tabla 10. Utilizando el método diagnóstico para TEAF Código Diagnóstico 4-Dígitos (44), encontramos rasgos centinela para TEAF en un 26,92% de los niños adoptados de Europa del este participantes en el estudio. Al correlacionar las medidas faciales recogidas con los resultados de la exploración visoperceptiva y visomotora se encontró una correlación significativa entre dichas habilidades y muchas de las características antropométricas como el PC, prominencia del surco nasolabial y grosor del labio superior, como se detalla en la Tabla 10.

La Figura 28 muestra la comparación entre las principales habilidades visoperceptivas y visomotoras de los niños adoptados, con y sin rasgos centinela para TEAF, y el grupo control. Los niños adoptados con rasgos centinela para TEAF obtuvieron peores puntuaciones y percentiles en todas las áreas estudiadas.

TABLA 10. Características antropométricas del grupo de niños adoptados de Europa del este, y su correlación con sus habilidades visoperceptivas.

Características antropométricas	Media±DS	Correlación con percentile global TVPS	Correlación con puntuación global TVAS	Correlación con TOMAL-MF** percentil
Percentil talla	36,14±28,60	R=0,163 p=0,156	R=0,259 p=0,015	R=0,229 p=0,048
Percentil peso	32,61±23,63	R=0,157 p=0,173	R=0,276 p=0,015	R=0,304 p=0,008
Percentil perímetro cefálico	27,00±28,47	R=0,231 p=0,043	R=0,300 p=0,008	R=0,311 p=0,007
Longitud hendidura palpebral(mm)	26,14±2,27	R=-0,058 p=0,619	R=0,168 p=0,145	R=0,113 p=0,324
Prominencia surconasolabial*	2,63±1,15	R=-0,182 p=0,113	R=-0,347 p=0,002	R=-0,329 p=0,004
Grosor labio superior*	2,64±1,13	R=-0,066 p=0,571	R=-0,324 p=0,004	R=-0,198 p=0,089

* Escala pictórica 5-puntos Código 4 Dígitos: Guía 1 para raza caucásica. (36); ** Subtest Memoria Facial del Test de Memoria y Aprendizaje (TOMAL).

FIGURA 28. Comparación de las habilidades visoperceptivas y visomotoras entre los grupos de niños adoptados, con y sin rasgos centinela para TEAF, y el grupo control.

*Test of Visual Perceptual Skills;

**Test of Visual Analysis Skills;

***Test of Memory and Learning, subtest of Face Recognition.

6.4

**PROYECTO 4: Estudio de la estabilidad de la fijación
mediante eye-tracker en niños con trastornos
del espectro alcohólico fetal y déficit de atención**

Los resultados de este proyecto han sido presentados en un congreso nacional como comunicación oral:

Olimpia Castillo, Juan Pinilla, Esther Prieto, Álvaro Fanlo. “Estudio de la estabilidad de la fijación mediante eye-tracker en niños adoptados el este de Europa”. 5º Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología Pediátrica (SEDOP) Granada (España). 28 Septiembre 2018.

6.4. (a) / CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Un total de 59 niños fueron incluidos en el estudio, 29 niños adoptados del este de Europa y 29 controles nacidos en España con embarazos controlados, sin exposición a tóxicos. Sólo uno de los niños adoptados tuvo que ser excluido por falta de cooperación para la realización del test de estabilidad de fijación. De los niños adoptados, 4 niños nacieron en Ucrania (13,8%), y el resto, 25 niños (86,2%), procedían de Rusia. La tabla 11 recoge las características demográficas de los dos grupos.

TABLA 11. Características descriptivas del grupo de niños adoptados y el grupo control.

	NIÑOS NO ADOPTADOS	NIÑOS ADOPTADOS	p
Edad (años)	12.02 (3.36)	11.89 (3.33)	0.926
Percentil peso	40.27 (25.88)	26.72 (25.84)	0.050
Percentil talla	47.67 (28.66)	30.83 (24.10)	0.039
Sexo (% varones)	47.06%	54.17%	0.395

Los resultados se presentan como la media (DS).

6.4. (b) / RESULTADOS FUNCIÓN VISUAL Y FONDO DE OJO:

A pesar de que los resultados tras la exploración oftalmológica fueron ligeramente peores en el grupo de niños adoptados, como se observa en la tabla 13, las diferencias respecto al grupo control no fueron estadísticamente significativas, salvo en la tasa de estrabismo, que fue 8 veces superior entre los adoptados. La AV binocular fue mayor o superior a 0,1 logMAR en todos los niños, a excepción de un niño adoptado.

El examen funduscópico fue normal en todos los niños del grupo control. En el grupo de adoptados, 4 niños mostraron palidez del nervio óptico y 2 tenían hipoplasia de nervio óptico.

6.4. (c) / ANTROPOMETRÍA

Se tomaron medidas antropométricas faciales de todos los niños adoptados participantes en el estudio. La media de PC en adoptados fue de 19,07 (rango 1-85); las medias de las medidas faciales fueron: -1,35 desviaciones estándar de longitud de la hendidura palpebral, 3,21 la prominencia de surco nasolabial y 3,18 el

TABLA 12. Comparación de la función visual entre el grupo de niños adoptados del este de Europa y el grupo control.

	NIÑOS NO ADOPTADOS	NIÑOS ADOPTADOS	p
Agudeza visual, ojo derecho	-0.01 (0.06)	0.02 (0.065)	0.955
Agudeza visual, ojo izquierdo	-0.015 (0.46)	0.02 (0.067)	0.542
Error refractivo, ojo derecho (dioptrías)	1.33 (2.09)	2.48 (3.48)	0.238
Error refractivo, ojo izquierdo (dioptrías)	1.63 (2.34)	2.37 (3.69)	0.238
Estereopsia (deg ²)	123 (138)	224 (228)	0.432
Estrabismo (%)	3.45	27.59	0.025

Los resultados se presentan como la media (intervalo de confianza al 95%)

grosor de labio superior, puntuados según la escala pictórica, para raza caucásica, del sistema diagnóstico Código 4-Dígitos para TEAF creado por Astley y sus colaboradores. (44) Se encontraron rasgos centinela para TEAF en un 55,18% de los adoptados.

6.4. (d) / RESULTADOS DIVE

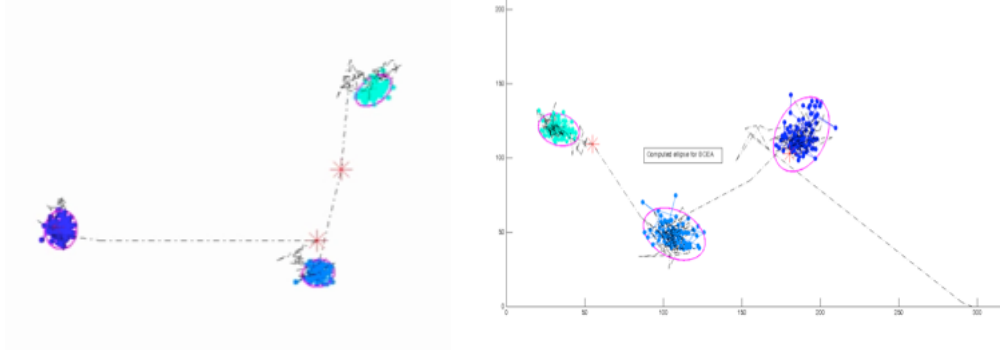
La estabilidad de fijación fue menor en el grupo de niños adoptados, a pesar de que el tiempo de reacción de sacadas fue similar en ambos grupos, como se muestral en la tabla 13. La figura 29 muestra un esquema comparativo entre el BCEA en un niño adoptado y un niño control, en el que se aprecia el mayor tamaño de BCEA en el niño adoptado con una estabilidad de la fijación peor. En el grupo de niños adoptados del este de Europa, los que presentaban signos centinela para TEAF mostraron los peores resultados en cuanto a estabilidad de fijación (figura 30), a pesar de que las diferencias entre los niños adoptados, con y sin rasgos centinela TEAF, no fueron estadísticamente significativas ($p=0,088$).

TABLA 13. Resultados de control oculomotor en los niños estudiados.

	n	Estabilidad de Fijación (BCEA)	p	Rendimiento sacádico (SRT)	p
NIÑOS NO ADOPTADOS	29	0.665 (1.554)	0.001	0.187 (0.113)	0.684
NIÑOS ADOPTADOS	28	3.138 (6.616)		0.181 (0.105)	

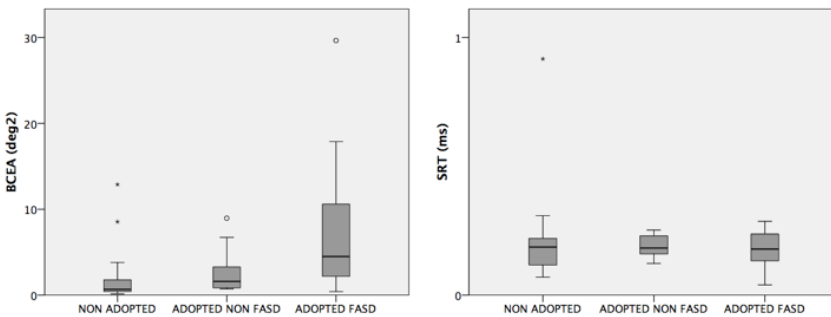
Los resultados se presentan como mediana (rango intercuartil)

FIGURA 29.
Esquema del registro de BCEA en un niño control (A) y un niño adoptado del este de Europa (B), mediante DIVE.



En el grupo de adoptados, 11 niños estaban diagnosticados de TDAH y tomaban tratamiento farmacológico con metilfenidato. El control oculomotor de los niños adoptados, tratados para TDAH, fue similar al de los niños adoptados sin tratamiento (figura 31) ($p=0.832$ para BCEA y $p=0.466$ para SRT).

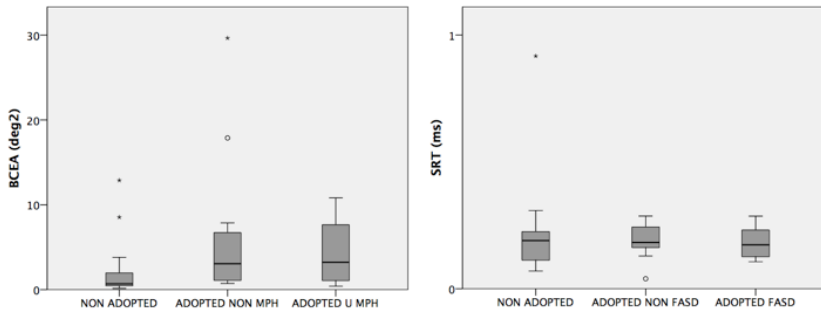
FIGURA 30.
Diagramas de caja comparando las habilidades de fijación y sacádicos en el grupo de niños control y el grupo de niños adoptados, divididos según la presencia o ausencia de rasgos centinela para TEAF.



BCEA, área de la elipse de contorno bivalente; FASD, fetal alcohol spectrum disorders (siglas en inglés de TEAF); SRT, saccadic reaction time (siglas en inglés de tiempo de reacción sacádico).

FIGURA 31.

Diagramas de caja comparando las habilidades de fijación y sacadas entre el grupo control y el grupo de adoptados, en tratamiento con metilfenidato y sin tratamiento.



BCEA, área de la elipse de contorno bivalente; MPH, metilfenidato; SRT, sacadic reaction time, siglas en inglés de tiempo de reacción sacádico.

Se realizó un análisis multivariante incluyendo sexo, rasgos centinela para TEAF y tratamiento con metilfenidato como variables independientes, y los resultados de fijación como variables dependientes, encontrándose que el diagnóstico de TEAF fue el único parámetro incluido en el modelo que se relacionó con la mediana de BCEA ($p=0,004$).

Finalmente, se estudió la influencia de las características del estímulo sobre los resultados de fijación. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la estabilidad de la fijación o los movimientos sacádicos para ninguno de los objetivos presentados.

7
DISCUSIÓN

7.1 EL SISTEMA VISUAL COMO PARTE DEL SNC

La vista es uno de los principales medios del ser humano para obtener información. Gracias a la información que recibimos de nuestro sistema visual somos capaces de relacionarnos y entender nuestro entorno. Por ello, la visión es uno de los sentidos más importantes para el ser humano y es extremadamente compleja. Necesitamos de la integridad tanto de la vía aferente, desde el globo ocular hasta la corteza occipital como de la vía eferente o las relaciones con áreas corticales superiores. Aún no se conoce con exactitud el funcionamiento exacto de todos los procesos y factores implicados en el funcionamiento visual. Además de existir una completa funcionalidad del órgano receptor, también han de funcionar adecuadamente complejos procesos de procesamiento, codificación e interpretación de la información que constituyen la percepción visual.

Desde el punto de vista médico, la retina se presenta como una ventana única al SNC, accesible con una simple exploración del fondo de ojo.(49) La retina es parte del SNC y no sólo es valorable funduscópicamente sino que, gracias a los avances de la tecnología, mediante la OCT podemos tener una imagen de ella in-vivo. Además de parte estructural del SNC, a nivel funcional, las habilidades visuales suponen una parte esencial del funcionamiento cognitivo. Por todo ello, la exploración oftalmológica completa a todos los niveles, tanto orgánica como funcional, parece fundamental en el manejo de patologías del neurodesarrollo. Los resultados encontrados en nuestros cuatro trabajos con niños con riesgo aumentado de alteraciones del neurodesarrollo, bien por exposición prenatal a tóxicos bien por proceder de adopciones internacionales, sugieren que tanto la estructura retiniana como las habilidades visuales cognitivas se ven afectadas en caso de alteraciones del desarrollo neurológico secundarias a perturbaciones del entorno perinatal.

7.2

ADOPCIÓN INTERNACIONAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL NEURODESARROLLO

Los trastornos del neurodesarrollo son especialmente frecuentes en los niños procedentes de adopciones internacionales. Estos niños han de enfrentarse a numerosas situaciones potencialmente negativas durante el periodo perinatal y posteriormente, en sus primeros años de vida, durante la institucionalización previa a la adopción. Los cambios en el entorno prenatal como la malnutrición, infecciones de transmisión vertical, estrés materno o consumo de tóxicos por parte de la madre, dan lugar a un amplio rango de alteraciones a nivel físico, neurológico y comportamental que tendrán consecuencias de por vida en muchos de los casos.(80,81) Cada país de origen tiene unas características distintivas. Así, en el caso de los niños nacidos en países del este de Europa, los principales factores de riesgo son la exposición prenatal a tóxicos y los derivados de la institucionalización prolongada. Por motivos culturales y por el deterioro de las condiciones sociosanitarias y económicas derivado de las drásticas transformaciones a nivel sociopolítico de esta región a partir de la década de los 90, el consumo de alcohol en países como Rusia es de los más elevados del mundo.(82,83) En un estudio llevado a cabo en Moscú, el 85% de mujeres embarazadas reconocieron algún consumo de alcohol durante la gestación y hasta un 20% al menos un episodio de embriaguez en el periodo periconcepcional.(10) Por otro lado, se ha descrito que las adopciones previas a los 12 meses muestran mejor adaptación.(84) La mayoría de niños procedentes de estos orígenes son adoptados con más de 18 meses, lo que supone un largo periodo de institucionalización preadoptivo con sus consiguientes déficits a nivel sanitario, nutricional y afectivo.(7)

Según datos del MSCBS, (1) los países de la antigua Federación Rusa han sido uno de los principales orígenes de los niños adoptados en nuestro país. En España, en los últimos 20 años se han adoptado más de 10000 procedentes del este de Europa. En un estudio llevado a cabo en Barcelona por Castejón-Poo y colaboradores, sobre el perfil neuropsicológico de los niños adoptados internacionalmente, encontraron que los niños procedentes de países de Europa del este poseen mayores dificultades neuropsicológicas que los procedentes de otros países de origen. Se encontraron dificultades en habilidades como la memoria de trabajo, fluencia verbal y lectoescritura, así como dificultades en la atención

selectiva y control de la impulsividad. Más de la mitad de los niños adoptados estudiados presentaron problemas de rendimiento escolar.(76,85) Tanto en éste como en otros trabajos llevados a cabo con adoptados del este de Europa se han encontrado rasgos característicos de TEAF en un alto porcentaje de los niños.

Por todo lo anteriormente descrito, dadas las características de alto riesgo para trastornos del neurodesarrollo que presentan los adoptados del este de Europa, realizamos tres trabajos con esta población de estudio con el objetivo de estudiar las consecuencias a nivel oftalmológico, tanto estructural como funcional, de las posibles alteraciones del neurodesarrollo derivadas de eventos ocurridos en el periodo perinatal y los primeros años de vida. En todos los trabajos, nuestros resultados sugieren alteraciones a nivel, tanto de la estructura retiniana como de la función visual a nivel visoperceptivo y de control oculomotor en estos niños. En nuestra muestra hemos encontrado una media de 38,9 % de niños con rasgos compatibles con TEAF, lo que resulta coherente con los datos publicados previamente por otros grupos.(7,86)

7.3

INFLUENCIA DEL ENTORNO PERINATAL EN EL DESARROLLO NEUROLÓGICO

El SNC comienza su desarrollo en etapas muy precoces de la vida fetal y es extremadamente sensible desde esta etapa incipiente hasta bien entrada la niñez. Cualquier interferencia en la época perinatal secundaria a factores externos como malnutrición, tóxicos, privación de cuidados médicos, carencias afectivas, etc., pueden derivar en un amplio espectro de alteraciones del neurodesarrollo. Se han demostrado alteraciones estructurales mediante resonancia magnética (RM) en niños expuestos prenatalmente a tóxicos (87,88) que demuestran la existencia de atrofia a nivel neurológico central que persistirá hasta la edad adulta siendo muy probablemente la responsable de las alteraciones a nivel neurocomportamental y cognitivo y de las dificultades en el ámbito socioemocional que presentan muchos de estos niños. Del mismo modo, se han descrito alteraciones morfológicas cerebrales en niños adoptados postinstitucionalización cuyas consecuencias perduraron de por vida, a pesar de un ambiente postadopción

enriquecido.(89) La privación, en diversos niveles, durante los primeros años de vida puede dar lugar a una reducción del volumen global de la sustancia gris, siendo especialmente vulnerable el córtex prefrontal,(90) encargado del control emocional.(91) Las alteraciones estructurales cerebrales pueden ser un buen marcador del desarrollo neurocomportamental así como la clave en la explicación de las alteraciones cognitivas y socioemocionales de estos niños, especialmente las mediadas por el córtex prefrontal.

La prevalencia de consumo de tóxicos en embarazadas es similar a la de la población general y aunque en su gran mayoría cuando la mujer conoce su estado de gestación cesa total o parcialmente el hábito tóxico, existe un porcentaje que continúa el consumo a lo largo de todo el embarazo. (92) Hay una amplia evidencia de que los fetos expuestos a drogas, ya sean legales o ilícitas, tienen un mayor riesgo de sufrir alteraciones del neurodesarrollo.(93,94) Tanto los opiáceos,(95) como el etanol,(41) o los constituyentes del tabaco como monóxido de carbono, plomo y nicotina (96) son capaces de cruzar la placenta y llegar a la circulación fetal. Se han descrito alteraciones en el periodo neonatal inmediato, como bajo peso al nacer, así como manifestaciones posteriores durante la infancia, que se pueden perpetuar incluso en la edad adulta, en el ámbito de las alteraciones cognitivas, comportamentales, déficit de atención, alteraciones en el desarrollo del lenguaje o alteraciones en la coordinación.(7,97)

El tabaco, probablemente por ser la droga de uso más extendido y aceptado, es el más estudiado en sus efectos nocivos sobre el embarazo. A pesar del conocimiento existente acerca de los mismos, en algunas muestras hasta un 75% de las mujeres fumadoras reconoce mantener su hábito durante el embarazo.(98) En España, Martínez-Frías y colaboradores, estudiaron la prevalencia de fumadoras gestantes encontrando que un 30,31% de las mujeres embarazadas fuma en algún momento del embarazo.(38) El consumo de tabaco provoca en las mujeres un aumento de riesgo de embarazo ectópico, placenta previa, parto prematuro, bajo peso para la edad gestacional, alteraciones inmunológicas en el feto, anomalías congénitas vasculares, muerte súbita del lactante, alteraciones comportamentales en la infancia y problemas de aprendizaje.(99-102) El mecanismo de acción de los efectos nocivos del tabaco sobre el feto no está bien definido. De entre los componentes de los cigarrillos se sabe que el monóxido de carbono provoca un deterioro en la capacidad del oxígeno de atravesar la placenta y la nicotina produce una vasoconstricción de las arterias uterinas, resultando una

condición de hipoxia.(37) Como consecuencia de ello, los fetos pueden desarrollar, entre otras alteraciones, problemas a nivel respiratorio como déficits de función pulmonar o asma. A nivel oftalmológico se han descrito mayor proporción de estrabismo y peor estereopsis, (103-104), alteraciones a nivel del nervio óptico medidas mediante OCT (40) así como alteraciones a nivel visoperceptivo. (105) Los resultados obtenidos en nuestro trabajo en niños expuestos a tabaco muestran un mayor porcentaje de estrabismo y una tendencia al adelgazamiento de las estructuras retinianas como CFNR y CCG.

Es difícil saber con exactitud datos acerca del consumo de drogas de abuso en el embarazo. Un estudio con muestras de meconio realizado en Barcelona encontró que un 5.3% eran positivas a cannabis, un 4,7% a heroína y un 2,6% a cocaína,(106) aunque en la literatura la prevalencia de consumo de opiáceos por gestantes oscila entre el 5 y el 15%.(95) Los opiáceos atraviesan fácilmente la barrera placentaria aumentando la incidencia de crecimiento intrauterino retardado, parto prematuro, aborto espontáneo y alteraciones del neurodesarrollo fetal. Afectan a importantes sistemas de neurotransmisión, en especial a nivel cardiovascular, respiratorio y del SNC.(36) La cocaína altera la liberación y el metabolismo de las monoaminas que participan del correcto desarrollo de la morfología cerebral y la formación de las redes neuronales. Como consecuencia, estos niños tendrán alteraciones a nivel cognitivo, motor y comportamental,(107) como por ejemplo, problemas para el procesamiento de la información, resolución de problemas y dificultades en tareas de atención.(108,109) Oftalmológicamente, la exposición prenatal a opiáceos conlleva alteraciones en el desarrollo del nervio óptico, retraso en la maduración visual y edema palpebral persistente.(110) El grupo de niños expuestos a drogas de abuso prenatalmente del primero de los trabajos aquí recogidos mostró peores parámetros visuales a nivel de estereopsis, mayor porcentaje de estrabismo y alteraciones a nivel retiniano medidas por OCT.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la completa abstinencia de alcohol durante la gestación. A pesar de ello, durante el primer trimestre hasta un 40,7% de mujeres embarazadas consume alcohol. El conocimiento de la gestación modula dicho consumo pero aún así un 17% de embarazadas bebe alcohol durante todo el embarazo.(106) La exposición prenatal a alcohol es una de las principales causas de defectos congénitos, retraso mental y alteraciones del desarrollo en niños. El alcohol puede alterar el desarrollo cerebral a través de

múltiples mecanismos pudiendo afectar a todas sus fases desde la neurogénesis a la mielinización.(111) Estudios neuroanatómicos han demostrado cambios estructurales a nivel del hipocampo, reducción en el número de neuronas, menor densidad de neuronas en el sistema piramidal y menor plasticidad morfológica en ratas expuestas a alcohol prenatalmente. La vulnerabilidad del hipocampo al consumo de alcohol durante la gestación se ha demostrado tanto anatómica como comportamentalmente en modelos animales.(112)

El SAF es la primera causa de retraso mental conocida y es completamente prevenible.(45) El SAF es el extremo más grave de un amplio paraguas de alteraciones físicas y neurocomportamentales conocidas como TEAF. El SAF consiste en un retraso del crecimiento pre y/o postnatal, alteraciones del SNC y una facies característica consistente en una hendidura palpebral estrecha, un surco nasolabial plano y un labio superior fino. El diagnóstico, en muchos casos es un gran reto, pues son pocos los casos en los que se tiene la certeza del consumo materno de alcohol durante el embarazo. Las manifestaciones de los TEAF son muy diversas y su expresión varía en severidad pudiendo tener consecuencias de por vida en la vida diaria de los niños afectos.

La prevalencia de TEAF se estima entre 0,2 y 1,5 casos por cada 1000 nacidos vivos, según datos del Centro de Control de Enfermedades estadounidense.(47) Este porcentaje varía en función de la población de estudio. En la población general se ha estimado que una de cada 67 mujeres que consumen alcohol durante su embarazo dará a luz a un niño con SAF.(46) Para los TEAF los datos epidemiológicos son muy variables. En poblaciones de riesgo como los niños adoptados del este de Europa se ha descrito una prevalencia de SAF entorno al 6% y hasta un 52% de TEAF. La proporción media de niños con rasgos centinela para TEAF en nuestros trabajos con adoptados de esta procedencia fue del 38,23%.(7,113)

No existe un método estandarizado para el diagnóstico de TEAF. El equipo de Astley, de la Universidad de Washington, ha desarrollado un sistema diagnóstico llamado Código Diagnóstico 4-Dígitos (44,114) para unificar criterios en cuanto al diagnóstico de TEAF. De este modo, mediante el sistema diagnóstico Código Diagnóstico 4-Dígitos proponen aumentar la precisión y exactitud de los diagnósticos y su severidad, abarcando el amplio espectro de alteraciones englobadas bajo el paraguas TEAF. El sistema diagnóstico Código Diagnóstico 4-Dígitos para TEAF consiste en puntuar de manera independiente los 4 aspectos

fundamentales de estos trastornos: crecimiento, alteraciones faciales, daños a nivel del SNC y exposición prenatal a alcohol. Así se obtiene un código de 4 dígitos que nos remite a una categoría diagnóstica dentro del espectro TEAF. Siguiendo este sistema diagnóstico, hemos tomado las medidas antropométricas pertinentes (PC, peso, talla, longitud de la hendidura palpebral, rugosidad del surco nasolabial y grosor del labio superior), a todos los niños adoptados participantes en nuestro estudio. Se han encontrado rasgos físicos centinela para TEAF en 34% de los niños adoptados en el estudio de la estructura retiniana mediante OCT; el 26,9% de niños en el estudio de las habilidades visoperceptivas y hasta del 55,8% en el trabajo sobre el control oculomotor utilizando tecnología de eyetracking. Este hallazgo es coherente con lo publicado en la literatura donde la prevalencia de SAF y TEAF varía en función de la población de estudio. Landgren y colaboradores, en su trabajo sobre adoptados del este de Europa en Suecia,(7) encontraron un 52% de niños con TEAF. En un metaanálisis publicado por Lange y colaboradores en 2013, acerca de la prevalencia de TEAF en orfanatos, concluyeron que ésta es una población de riesgo donde la prevalencia de SAF se encuentra en torno al 6% y la de TEAF 16,9%.(113) Al carecer de información perinatal fiable en cuanto al consumo de alcohol gestacional, así como la ausencia de una valoración cognitiva más amplia, asumimos que este porcentaje puede ser aún mayor. Por tanto, la exposición prenatal a alcohol parece ser el principal agente etiológico para las alteraciones estructurales retinianas y de las habilidades cognitivas visuales encontradas en algunos niños adoptados sin rasgos TEAF. No obstante, en casos de exposición prenatal a alcohol de manera en fases precoces del embarazo puede derivar en alteraciones del neurodesarrollo sin la coexistencia de rasgos físicos que permitan identificar esta etiología de manera sencilla por lo que la cantidad de niños con alteraciones del neurodesarrollo secundarias a la exposición prenatal de alcohol puede ser aún mayor que la encontrada.

El conocimiento sobre el neurodesarrollo y habilidades cognitivas de los niños expuestos prenatalmente a alcohol es cada vez más amplio. Son varios los dominios a nivel neuropsicológico que pueden verse afectados en estos niños tanto a nivel intelectual como comportamental. Así se han descrito déficits en la función ejecutiva, aprendizaje verbal y no verbal, memoria, lenguaje, habilidades visoperceptivas, rendimiento escolar y habilidades motoras.(57,115,116)

Son muchos los efectos teratógenos del alcohol sobre el desarrollo embrionario del ojo. El sistema visual es uno de los más susceptibles a la acción del etanol

en el entorno fetal. Tanto es así, que el consumo de alcohol durante la gestación puede provocar manifestaciones oculares hasta en un 90% de los niños expuestos (86,117) con un amplio espectro de severidad y una gran variedad de alteraciones. En un estudio con adoptados del este de Europa en Suecia, Gröndlund y colaboradores, encontraron un 78% de alteraciones a nivel oftalmológico, incluyendo agudeza visual subnormal, ambliopía, astigmatismo, estrabismo, hipoplasia de nervio óptico y problemas visoperceptivos.(53)

Los profesionales sanitarios de diferentes ámbitos como pediatras, neonatólogos, neurólogos, oftalmólogos, psiquiatras, psicólogos, pedagogos, etc., se enfrentan a un gran reto cuando hablamos de patología del neurodesarrollo. Se debe realizar un enfoque multidisciplinar que abarque tanto las posibles alteraciones a nivel orgánico o estructural como las alteraciones funcionales en muchos niveles que presentan estos niños. Dentro de este proceso, una exploración oftalmológica completa se revela como imprescindible.

7.4

CONSECUENCIAS A NIVEL ESTRUCTURAL SOBRE LA VÍA VISUAL

Las alteraciones oftalmológicas derivadas de la exposición prenatal a tóxicos pueden ser muy diversas en su manifestación y severidad. Todas las partes del ojo son susceptibles de verse afectadas por la exposición prenatal a tóxicos. Se han descrito alteraciones tanto del segmento anterior como, especialmente a nivel de fondo de ojo.(51,118,119) En nuestro trabajo con niños expuestos a diferentes drogas durante la gestación, los expuestos a drogas de abuso como la cocaína y los expuestos a alcohol mostraron mayor porcentaje de palidez y atrofia de nervio óptico e incluso un caso de hipoplasia de nervio óptico en el grupo de expuestos a alcohol. También encontramos peor estereopsia y mayor tasa de estrabismo en ambos grupos de niños.

La situación de la retina antes comentada y las nuevas tecnologías emergentes y ya muy instauradas en la práctica clínica oftalmológica diaria, como la OCT, permiten una valoración reproducible, objetiva y cuantitativa de las estructuras

retinianas. Del mismo modo que la RM a nivel cerebral, en el campo de la oftalmología, la OCT permite cuantificar in-vivo el daño neuronal retiniano. La retina, como parte del SNC, deriva del prosencéfalo. Debido a sus características únicas se considera una ventana al SNC. Así, la OCT nos permite obtener medidas precisas del propio SNC en sólo unos minutos, de manera no invasiva y relativamente sencilla de realizar en niños a partir de los 4 años de edad y, además, existen valores de normalidad para población pediátrica publicados recientemente.(58)

La OCT ya ha sido utilizada para estudiar otras enfermedades neurodegenerativas del adulto como la esclerosis múltiple, el Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.(60-62) En todas estas patologías se demostró un defecto en la CFNR y en la CCG medidas mediante OCT. Además, el grosor de ambas estructuras retinianas, como parte del SNC, se correlaciona con la discapacidad funcional que presentan estos pacientes.(120) Pueyo y su equipo, demostraron la utilidad del análisis de CCG mediante OCT en población pediátrica como marcador de daño neuronal en niños con crecimiento intrauterino retardado.(121) Esto resulta coherente con nuestros resultados, puesto que todos los niños expuestos a tóxicos, tanto drogas de abuso como tabaco y alcohol mostraron una reducción significativa de CCG. Por lo tanto, la OCT parece ser una herramienta útil en el estudio de un posible daño perinatal como en este caso es la exposición prenatal a tóxicos. Así podemos acercarnos a un mejor entendimiento del desarrollo del SNC así como su deriva hacia alteraciones del neurodesarrollo.

En el estudio llevado a cabo por Pueyo y colaboradores, y posteriormente en el realizado por Ashina y su equipo, se demostró que la exposición prenatal al tabaco produce una alteración del desarrollo del nervio óptico en humanos, encontrándose un adelgazamiento de CFNR, independiente del peso al nacer. (40,122) Estos resultados son congruentes con los encontrados en nuestro estudio donde las medidas retinianas tomadas en el grupo de los niños cuyas madres fueron fumadoras durante el embarazo fueron peores que las del grupo control a pesar de no encontrar diferencia estadísticamente significativa, probablemente por contar con un menor número de muestra que en los citados trabajos.

El consumo de drogas de abuso durante el embarazo ha demostrado ser causante de cambios en la organización retiniana en modelos animales.(123) En ni-

ños expuestos prenatalmente a drogas ilícitas como la cocaína se ha descrito un aumento de los casos de estrabismo y alteraciones a nivel de fondo de ojo como atrofia de nervio óptico, hemorragias retinianas o zonas retinianas hipoperfundidas.(110,124) A pesar del escaso número de niños expuestos a drogas de abuso incluidos en nuestro trabajo, nuestros resultados coinciden con lo descrito anteriormente. Los hijos de madres consumidoras de drogas durante la gestación presentaron mayor tasa de estrabismo y alteraciones del nervio óptico. Hasta donde sabemos es el primer trabajo donde se utiliza la OCT para el estudio del daño neuronal retiniano secundario a exposición a drogas de abuso durante la gestación. Hay descritas alteraciones a nivel retiniano a nivel de adelgazamiento de CCG y CFNR en modelos animales. (123)

Nuestros resultados tras la exploración de la retina de niños adoptados del este de Europa mediante OCT muestran alteraciones estructurales probablemente secundarias a alteraciones del entorno perinatal. Un 34% de los niños adoptados incluidos en el estudio mostraron rasgos físicos centinela para TEAF. Se ha demostrado la correlación entre los rasgos faciales definitorios de TEAF y alteraciones a nivel estructural cerebral y de las funciones neurocognitivas. (125) Al ser una parte del SNC, la retina debería mostrar esta misma correlación positiva. Según nuestros resultados, parece existir una correlación lineal entre las alteraciones a nivel estructural retiniano y los rasgos faciales propios de los TEAF, especialmente con el perímetro cefálico, la rugosidad del surco nasolabial y el grosor del labio superior. Estos resultados apoyan nuestra hipótesis sobre el importante papel etiológico del consumo materno de alcohol durante la gestación sobre las alteraciones morfológicas de la retina encontradas en niños adoptados del este de Europa.

En niños expuestos prenatalmente a alcohol, se han descrito alteraciones a nivel del segmento anterior como microcórnea, catarata o defectos iridianos.(51) Sin embargo, las alteraciones del polo posterior y del nervio óptico, son las más frecuentes. Los grupos de Strömmland y Chan encontraron más de un 50% de casos de hipoplasia de nervio óptico en niños con SAF.(118,119,126) La tortuosidad de vasos retinianos fue otro de los hallazgos más frecuentemente encontrados. Todas las alteraciones descritas, junto con una mayor tasa de errores refractivos ambliopía y estrabismo, son los responsables de la pobre agudeza visual propia del SAF.(53) En nuestra muestra encontramos déficit de estereopsia, mayor tasa de estrabismo y alteraciones del nervio óptico como palidez e hipoplasia.

De los 59 niños adoptados incluidos en nuestro estudio, 26 (45,8%) poseían alguna alteración a nivel ocular. Un 23,72% de los adoptados presentaban alteraciones del nervio óptico tras el examen fundoscópico llevado a cabo por un oftalmólogo pediátrico experimentado, incluyendo palidez e hipoplasia del nervio óptico. De entre los adoptados con rasgos centinela para TEAF la cifra de alteraciones fundoscópicas de nervio óptico asciende hasta un 64,3%. La hipoplasia de nervio óptico es un defecto congénito, no progresivo que puede aparecer de manera aislada, en uno o los dos ojos, o asociado a otras alteraciones del SNC. Se caracteriza histológicamente por la pérdida de hasta un 90% de los axones del nervio óptico.(127) Mediante el estudio por OCT se puede demostrar el adelgazamiento de CFNR existente en esta patología. (128) Existen muchas teorías para explicar la etiopatogenia de la hipoplasia de nervio óptico, entre ellas se ha propuesto una regresión de fibras nerviosas mayor de la fisiológica durante el embarazo.(129-131) Por lo tanto, patologías como la diabetes materna (132) o el consumo de tóxicos durante la gestación como alcohol (86) son los principales factores de riesgo para su desarrollo. En nuestra muestra de niños adoptados del este de Europa, un 13,5% de los niños presentaban hipoplasia del nervio óptico tras la exploración del fondo de ojo. En el grupo de expuestos a alcohol del trabajo sobre la influencia de distintos tóxicos prenatales encontramos un caso de hipoplasia de nervio óptico. Estos hallazgos resultan coherentes con lo publicado previamente pues la hipoplasia de nervio óptico se considera una de las alteraciones más frecuentes secundarias a la exposición prenatal a alcohol (126).

En nuestros trabajos, tanto en el subgrupo de niños expuestos a alcohol del estudio realizado con niños expuestos prenatalmente a distintos tóxicos (tabaco, alcohol y drogas de abuso), como en el llevado a cabo con niños adoptados procedentes de Europa del este, hemos encontrado una disminución del espesor de CFNR y de CCG. En el caso de los adoptados, de manera más significativa en aquellos con TEAF. Resulta especialmente interesante los hallazgos a nivel de CCG. Pues se ha demostrado su gran utilidad en el estudio de patologías neurodegenerativas como predictor del daño cognitivo al correlacionarse su adelgazamiento con la severidad del daño cognitivo de patologías como el Alzheimer. (133) El adelgazamiento de CCG es el principal componente de la pérdida axonal del nervio óptico, cuantificable mediante OCT y es más estable al ser más resistentes a cambios secundarios que pueden ocurrir en capas más externas de la

retina como el edema. Es decir, la pérdida de grosor a nivel de CFNR evidencia una degeneración de las células ganglionares de la retina.(134)

Recientemente, Menezes y sus colaboradores, han publicado un trabajo evaluando la morfología del disco óptico y el grosor de CFNR en adultos jóvenes afectados de SAF completo.(135) Encontraron que los individuos con SAF poseen un área del disco y anillo neuroretiniano reducidos y un adelgazamiento de CFNR heterogéneo. En nuestro caso no se han encontrado diferencias en estos parámetros. Estos resultados pueden deberse a que en el caso de nuestro grupo de expuestos a alcohol, no todos presentan un SAF completo, por lo que en muchos de ellos el daño neuronal no es tan profundo para provocar una alteración en la estructura del nervio óptico. En el trabajo con niños adoptados, un 34% presentaron rasgos de TEAF, por lo que el adelgazamiento de las estructuras retinianas encontrado, a pesar de postularse el alcohol como principal etiología, también puede ser secundario a otras alteraciones durante el periodo perinatal y postnatal inmediato.

Grönlund y su equipo de trabajo,(54) demostraron en un estudio con más de 70 niños adoptados de países del este de Europa en Suecia, la correlación entre los hallazgos oftalmológicos como deterioro de agudeza visual, estrabismo, alteraciones del nervio óptico y defectos a nivel visoperceptivo, y las alteraciones neuropediátricas presentes en estos niños. La relación fue especialmente positiva entre las alteraciones oftalmológicas y las secundarias a perturbaciones del ambiente perinatal relacionadas con defectos de crecimiento y alteraciones de SNC. En nuestro trabajo con la misma población de estudio encontramos correlación entre los hallazgos a nivel retiniano y las medidas antropométricas definitivas de TEAF. Por lo tanto, consideramos que la exploración oftalmológica siempre debería formar parte del examen pediátrico al que se somete a estos niños a su llegada al país de destino.

Finalmente, los hallazgos a nivel estructural retiniano encontrados en niños expuestos prenatalmente a tóxicos y en adoptados de países del este de Europa han de ser tenidos en cuenta de cara al posible desarrollo de patologías oftalmológicas del adulto que cursan con alteraciones a este nivel. Por un lado, el conocimiento de la situación basal de la estructura retiniana es fundamental para poder valorar correctamente la presencia de determinados signos característicos de patologías adquiridas, como la pérdida de fibras nerviosas progresiva

en el glaucoma crónico simple del adulto. Así, esto condicionará la toma de decisiones terapéuticas y el pronóstico visual de estos pacientes. Por otro lado, el daño neuronal congénito presente en estos niños los hace más vulnerables ante determinadas patologías adquiridas que tengan por tejido diana las estructuras oculares basalmente dañadas.

7.5 **CONSECUENCIAS A NIVEL FUNCIONAL EN EL SISTEMA VISUAL**

El ojo humano está anatómicamente formado a los 2 años de edad, pero no es hasta años más tarde cuando se completa la capacidad de extraer toda la información que nos puede aportar la visión. La facilidad con la que utilizamos nuestro sentido de la vista nos puede hacer olvidar que la percepción visual es un proceso cerebral extremadamente refinado que necesita recurrir a la memoria, clasificaciones de información y un número importante de decisiones antes de que los datos recogidos por los ojos se conviertan en una percepción consciente de lo que estamos viendo. (136)

Las funciones visuales superiores incluyen la percepción visual y la integración visomotora. En cuanto a las habilidades visoperceptivas podemos distinguir habilidades básicas (discriminación visual y memoria visual) y habilidades complejas (figura-fondo y cierre visual). Para una óptima visión es necesaria una adecuada y precisa integración visual. Además, el desarrollo de las habilidades cognitivas visuales es la base de muchos procesos cognitivos y va completándose a lo largo de la infancia. Así, las habilidades complejas requieren mayor grado de integración visual y se adquirirán más tarde, a lo largo del normal neurodesarrollo. (137)

El procesamiento visual requiere la integridad tanto de la vía aferente (desde la retina al córtex visual primario) como de la vía eferente (desde áreas corticales visuales estriadas la información visual es procesada en regiones extraestriadas divididas en fascículo ventral y fascículo dorsal).(138) El fascículo dorsal discurre desde el lóbulo occipital hasta el parietal y juega un papel fundamental en

el procesamiento del movimiento, es el responsable del “dónde”. Entre las funciones que se le atribuyen al fascículo dorsal están la coordinación de los movimientos guiados visualmente, manejo en escenas visuales complejas y atención visual. El fascículo ventral, que une el lóbulo occipital con el lóbulo temporal, se encarga del procesamiento del color, forma, características del objeto y reconocimiento facial. Es, por tanto, el encargado del “qué” vemos. También se encarga de procesos relacionados con la memoria.(15-17)

Los adoptados del este de Europa presentan un riesgo aumentado de padecer alteraciones del neurodesarrollo.(7,126,139) Estudios neuropsicológicos han demostrado la utilidad de la evaluación de la función visual en niños por su capacidad predictiva de futuras alteraciones cognitivas.(137,140,141) Tras la exploración de las habilidades cognitivas visuales a través de test visoperceptivos en niños adoptados del este de Europa se encontraron hallazgos sugestivos de un aumento de riesgo en esta población de mal desarrollo de sus habilidades visoperceptivas. Del mismo modo, encontramos alteraciones a nivel del control oculomotor.

Los resultados obtenidos en nuestros trabajos en relación a la función visual se pueden clasificar en:

Función visual básica

Tras la exploración visual básica (agudeza visual, exploración de la motilidad ocular y estereopsia) se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la visión tridimensional o estereopsia entre el grupo de niños adoptados y los controles. A diferencia de otros trabajos publicados, como el llevado a cabo por Grönlund et al., con niños adoptados de la misma procedencia en Suecia, no encontramos diferencias significativas en cuanto a errores refractivos o AV.(54) En su trabajo, con una muestra algo mayor que en nuestro caso, no se reporta el porcentaje de niños con TEAF, probablemente mayor que en nuestro estudio.

Visopercepción

La percepción visual es la capacidad de interpretar lo que se ve, es decir, de interpretar con sentido toda la información que se recibe por el sistema visual. Es un proceso temporal, dinámico y continuo que se produce en un contexto determinado. No es innata, se construye a través de los primeros años de aprendizaje y con la maduración del sistema visual. Hacia los 6-7 años las funciones visoperceptivas básicas están desarrolladas. Las habilidades más complejas se

adquieren en torno a los 14 años, aunque la percepción visual sigue consolidándose a lo largo de toda la vida. (136)

La visopercepción incluye dos habilidades: la capacidad para percibir visualmente la existencia de un espacio o distancia entre dos objetos o en relación a uno mismo y la capacidad de localizar los objetos en el espacio con respecto a uno mismo y al entorno, es decir, la percepción de las relaciones espaciales del objeto. Por su parte, las habilidades visomotoras nos permiten dirigir en el espacio los movimientos finos y gruesos. Una buena visopercepción es importantísima para la locomoción y la coordinación mano-ojo, imprescindible en nuestra vida diaria.

Por otro lado, otra de las habilidades visoperceptivas fundamental para un correcto neurodesarrollo es la capacidad de reconocimiento facial. Desde bien pequeño el niño aprende la importancia del contacto visual a la hora de comunicarse. La comunicación no verbal tiene un gran significado social y tiene su base en el contacto visual, en los gestos, expresiones faciales y en el lenguaje corporal. (142)

La alteración de las habilidades cognitivas visuales en cualquiera de sus niveles tendrá consecuencias en la vida diaria del niño. El aprendizaje a través de un sistema dañado es lento.(143) Así, entre otras cosas el rendimiento escolar se verá afectado.(76)

Se han descrito un amplio espectro de alteraciones funcionales visuales en alteraciones del neurodesarrollo secundarias a eventos adversos durante el periodo perinatal. Entre esos eventos adversos, la exposición prenatal a alcohol puede alterar algunas de las habilidades cognitivas visuales tanto a nivel básico como complejo.(57) De entre los adoptados participantes en nuestro estudio sobre sus posibles alteraciones a nivel cognitivo visual, encontramos un 26,9% de niños con rasgos físicos centinela para TEAF.

Streissguth y colaboradores, demostraron que los niños afectos de SAF tenían rasgos propios de “discapacidad de aprendizaje no-verbal” pues encontraron déficits en sus habilidades aritméticas, visoespaciales y sociales.(142) Uecker y Nadel,(145,146) obtuvieron resultados coherentes con dicha disociación entre habilidades verbales y no verbales. En su trabajo encontraron alteraciones de la memoria espacial pero no de la memoria de objeto, en los niños con SAF, además de una mayor dificultad al enfrentarse al manejo de estímulos no verbales. Algu-

nos estudios sugieren la existencia de un déficit generalizado en el procesamiento de información compleja como la principal característica a nivel cognitivo y comportamental de los niños expuestos prenatalmente a alcohol.(147)

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo sobre el estudio de las habilidades visoperceptivas, visomotoras y de reconocimiento facial en niños adoptados del este de Europa, mostraron que estos niños obtuvieron peores resultados en la puntuación global a nivel visoperceptivo y en algunas habilidades específicas como relaciones espaciales, figura-fondo, constancia de forma y cierre visual. Estos hallazgos son coherentes con lo publicado previamente en la literatura. Kaemingk y Halverson (148) describieron problemas de memoria visoespacial en niños expuestos a alcohol durante la gestación, así como Mattson y colaboradores, encontraron una dificultad significativamente mayor en el procesamiento de características individuales en comparación con el procesamiento de características globales en estos niños.(56)

A pesar de la evidencia existente acerca de la dificultad para copiar y dibujar que presentan los niños con TEAF, (55,57) en nuestro trabajo no encontramos diferencias estadísticamente significativas tras el estudio de las habilidades visomotoras a través del test TVAS. Los niños adoptados obtuvieron resultados peores, especialmente aquellos con rasgos físicos centinela para TEAF, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, por lo que probablemente un aumento en el tamaño muestral mostraría tal diferencia.

En cuanto a la habilidad de reconocimiento facial de los adoptados del este de Europa, utilizando el subtest de reconocimiento facial inmediato y demorado del test TOMAL, encontramos una peor capacidad para reconocer caras en el subtest de reconocimiento inmediato. Los resultados publicados previamente a este respecto son contradictorios. (145,148,149) Entendiendo el reconocimiento facial como un proceso complejo que requiere un alto grado de integración neurológica parece lógico que se vea afectado, con diferente severidad, en niños con TEAF.

En niños con TEAF, la severidad de los hallazgos faciales se correlaciona con la reducción del volumen cerebral y los déficits neurocognitivos, es decir, cuanto más marcados son los rasgos centinela de exposición prenatal a alcohol, más severos serán los problemas neurocomportamentales. (111,125) De modo similar, los resultados de nuestro trabajo demuestran una correlación lineal entre los resultados a nivel visoperceptivo y vasomotor y las características físicas y

faciales propias de los TEAF, especialmente el perímetro cefálico, la rugosidad del surco nasolabial y el grosor del labio superior. Estos resultados hablan a favor de nuestra hipótesis sobre el papel etiopatogénico principal de la exposición prenatal a alcohol en las dificultades visocognitivas de los niños adoptados del este de Europa.

Control oculomotor

La atención es una función primordial para la percepción visual. Se precisa de una atención selectiva para extraer la información útil de entre la enorme cantidad de estímulos que recibimos, y así responder a aquellos que sean más relevantes y no exclusivamente a los más llamativos. Mirsky y colaboradores, en los años 90, describieron la atención como un conjunto de procesos. Subdividieron el proceso atencional en 5 funciones: focalización, ejecución, mantenimiento, codificación y cambio. (150) Cada una de estas funciones se localiza en un área diferente del cerebro, aunque se organizan y funcionan como si fueran un sistema.

La forma más fácil de elegir entre varios estímulos es dirigir los ojos hacia el estímulo deseado apartándolos del resto. La evaluación del control oculomotor es especialmente útil para la exploración de las funciones ejecutivas. La estabilidad de la fijación se define como la capacidad de mantener la mirada sobre un estímulo visual, mientras que los movimientos sacádicos son aquellos dirigidos a cambiar de un modo rápido y preciso la mirada de un estímulo a otro nuevo que haya captado nuestro interés.

La evaluación de la visión a nivel funcional es compleja. A pesar de que podemos medir de manera precisa la AV entendida como el menor estímulo visual detectable, no siempre es fiel reflejo del funcionamiento visual en la vida diaria, especialmente en niños con dificultades motoras o cognitivas.(151,152) Como ejemplo del reto que supone la valoración de la función visual, en nuestro estudio sobre la estabilidad de la fijación en adoptados del este de Europa (proyecto 4), todos los niños incluidos en el estudio poseían una AV dentro del rango de normalidad, con la única excepción de un niño con AV binocular de 0,3 logMAR.

El funcionamiento oculomotor incluye la habilidad para el mantenimiento continuado de la mirada sobre un estímulo visual y la capacidad de cambiar de forma veloz el punto de fijación, a través de movimientos oculares precisos.

Una fijación estable es la base de una correcta visión. Sin embargo, para evitar el desvanecimiento de una imagen retiniana estable, la fijación incluye pequeños movimientos, como las microsacadas, microderivas y mirotremor. Estos movimientos se producen en dirección horizontal, vertical y rotatoria, y difieren en frecuencia y amplitud.

Las habilidades oculomotoras se relacionan con el neurodesarrollo general de los niños. (153,154) Las tareas oculomotoras son fáciles de entender y realizar por niños de cualquier edad, sin el sesgo de la presencia de alteraciones a nivel verbal, motor o del aprendizaje. Además, la estabilidad de la fijación y las respuestas sacádicas pueden ser medidas de manera precisa, aportando gran cantidad de información. (28) Por lo tanto, el sistema oculomotor es ideal para la investigación de las relaciones entre el cerebro y el comportamiento. Se presenta como un modelo de características únicas para el estudio de la base neurológica del comportamiento voluntario y la capacidad inhibitoria. A través del control oculomotor podemos estudiar diversos procesos cognitivos. Mediante la evaluación de la estabilidad de la fijación podemos examinar el control cognitivo y la capacidad inhibitoria, estudiando la capacidad para mantener la vista sobre un estímulo visual. Las sacadas guiadas visualmente, por su parte, nos darán información acerca de la atención y el control oculomotor.

Varias áreas cerebrales están involucradas en el procesamiento de la fijación visual y el control oculomotor. (155) Los hemisferios cerebrales envían señales al tronco cerebral para el inicio de la sacada. Los campos oculares parietales procesan las señales para la ejecución de las sacadas guiadas visualmente, y transmiten la señal de salida al CS y al campo visual frontal. El campo visual frontal selecciona y produce sacadas voluntarias y suprime las sacadas reflexivas. La información del campo visual frontal también se transmite al núcleo caudado, desde donde continúa a la sustancia nigra y de nuevo al CS. La sustancia nigra se encarga del control voluntario de las sacadas, manteniendo al CS inhibido de forma tónica. Las sacadas horizontales vienen provocadas por señales procedentes del campo visual frontal y CS contralaterales, mientras que las sacadas verticales son generadas por la actividad simultánea de ambos campos visuales frontales y CSs.

Las neuronas premotoras del troncoencéfalo, a nivel de la sustancia reticular pontina paramediana también participan del control de la fijación y las sacadas. Por un lado, las neuronas de la omnipausa mantienen la fijación y previenen la apa-

rición de sacadas involuntarias. Por otro lado, las neuronas burst, tanto excitatorias como inhibitorias, envían señales a las neuronas del núcleo motor abducens.

Existen distintos métodos para la exploración y cuantificación del control oculomotor, entre otros la electro-oculografía y la video-oculografía. Recientemente, con el desarrollo de la tecnología se han utilizado dispositivos incorporando eye tracking. Mediante la tecnología eye tracking o gaze tracking se registra de manera precisa, sencilla, no invasiva y con necesidad de muy poca colaboración los movimientos oculares, aportando información sobre las características de la fijación y los movimientos sacádicos. Estas características la hacen especialmente útil en la exploración de población pediátrica desde edades muy tempranas.

Todas las exploraciones de nuestro trabajo sobre la estabilidad de la fijación en niños adoptados del este de Europa se han llevado a cabo con un dispositivo DIVE (Device for an Integral Visual Examination) que consiste en una pantalla con un eye tracker en su parte inferior y permite explorar diferentes aspectos de la función visual, entre ellos, la estabilidad de la fijación y las sacadas, a través del tiempo de reacción de sacádicos.

Las habilidades oculomotoras se encuentran entre las funciones más afectadas en muchas alteraciones neurológicas, tanto congénitas como adquiridas. (26,156) Los niños con daño cerebral perinatal presentan mayores dificultades a nivel de fijación visual, sacadas y seguimiento lento que a nivel visual básico como AV.(157) El comportamiento oculomotor nos ofrece información útil acerca del funcionamiento cerebral y el neurodesarrollo. Así, la fijación visual y las sacadas se han demostrado capaces de predecir a largo plazo alteraciones del neurodesarrollo en neonatos y niños de corta edad. (32,158) Factores de riesgo para el desarrollo cerebral normal como la prematuridad y el bajo peso al nacer, suponen también un mayor riesgo de fijación visual inestable, cuya severidad se correlaciona con la severidad del daño cerebral. (159)

Los estudios sobre el control oculomotor publicados hasta la fecha, han demostrado su utilidad en el proceso diagnóstico y de manejo de múltiples enfermedades cognitivas y psicológicas, como el autismo, la esquizofrenia, el TDAH, así como en enfermedades neurodegenerativas. (30,160,161)

Los niños adoptados procedentes del este de Europa no sólo tienen un ya comentado riesgo aumentado de exposición prenatal a alcohol sino también los derivados de institucionalizaciones tempranas y prolongadas. Se han descrito

dificultades a nivel atencional, cognitivo y académico en niños adoptados postinstitucionalizados.(162) Merz y sus colaboradores llevaron a cabo un estudio con niños postinstitucionalizados adoptados en Estados Unidos procedentes de Rusia en quienes encontraron alteraciones a nivel del control inhibitorio y la memoria de trabajo. Los déficits a nivel del control inhibitorio son, probablemente, los responsables de gran parte de los problemas atencionales de estos niños pues les resulta imposible evitar atender a estímulos irrelevantes.(163) En nuestro trabajo sobre el la estabilidad de la fijación medida con eye tracker en niños adoptados del este de Europa (proyecto 4), los niños adoptados mostraron alteraciones a nivel de estabilidad de la fijación respecto al grupo control.

En nuestro grupo de niños adoptados del este de Europa, encontramos que más de la mitad de los niños (55,18%) presentaban rasgos centinela para TEAF. Se ha demostrado que los niños con TEAF poseen alteraciones a nivel del control oculomotor. Green y colaboradores, demostraron la utilidad de la tecnología eye tracking para el estudio del daño neuronal en niños con TEAF al demostrar un aumento del tiempo de reacción de sacadas, así como errores en la dirección de los movimientos tanto prosacada como antisacada en la evaluación del control oculomotor.(164) El equipo de Paolozza encontró resultados similares en cuanto al aumento de errores antisacada y de los movimientos sacádicos guiados por la memoria y, de manera especialmente interesante, encontraron que estos resultados se correlacionaban con los resultados de los test psicométricos utilizados durante el diagnóstico de TEAF.(165) Nuestros hallazgos en niños adoptados del este de Europa confirman la existencia de un déficit a nivel del control inhibitorio del sistema sacádico, siendo la exposición prenatal a alcohol la causa más plausible. Sin embargo, estos hallazgos deberían ser confirmados con estudios futuros con muestras mayores.

En el caso de los niños expuestos prenatalmente a alcohol una de las principales comorbilidades descritas es el TDAH. La prevalencia de TDAH en niños con exposición severa a alcohol prenatal es de entre un 49 y un 94%.(166) En nuestro estudio 11 de los niños adoptados (37,93%) estaban diagnosticados de TDAH siendo tratados farmacológicamente, con metilfenidato, para ello. Los niños con TEAF tienen problemas a la hora de controlar la impulsividad y a nivel atencional. Clínicamente la inatención es similar a la presente en el TDAH. A pesar de ello, un reciente estudio mediante RM (167) demostró que la base neuroanatómica es diferente. En los niños con TDAH se activan las mismas regio-

nes cerebrales para las tareas atencionales que en pacientes con neurodesarrollo normal aunque en menor extensión. En el caso de los niños con TEAF existe una disrupción del procesamiento cortical a lo largo de la vía ventral que les hace incapaces de utilizarla para tareas simples que en condiciones normales deberían ser automáticas. Así se ven forzados a realizar un mayor esfuerzo, utilizando la vía dorsal para dichas tareas simples, obteniendo peores resultados. Los niños TEAF tiene más problemas para codificar nueva información y cambiar el objeto de su atención mientras que los niños con TDAH son peores a la hora de fijar y retener su atención sobre un objetivo determinado, así como para retener nueva información aprendida. De cualquier manera, existe una importante comorbilidad entre ambos trastornos.

Los niños afectados de TDAH presentan un déficit del control oculomotor, relacionado con un déficit del control inhibitorio y del reclutamiento de los recursos de atención.(31) Los déficits de las habilidades inhibitorias dan lugar a fijaciones inestables y a mayor dificultad para la realización de sacadas rápidas y precisas. Presentan mayores sacadas hacia direcciones erróneas y realizadas durante el proceso de fijación. Por lo tanto, el déficit de recursos de atención visual se relaciona con dificultades a nivel inhibitorio del sistema sacádico, no pudiendo suprimir las sacadas indeseadas durante la fijación.

Estudios previos han demostrado que el tratamiento farmacológico con metilfenidato mejora el control inhibitorio en niños con TDAH (168,169). Así, el metilfenidato parece mejorar el control oculomotor inhibitorio, llegando incluso a valores normales en niños bajo tratamiento.(161) El control oculomotor se estudió en niños afectados de TDAH antes y tras un mes de tratamiento con metilfenidato, encontrándose una mejora significativa de los parámetros oculomotores, que se encontraban disminuidos antes del inicio del tratamiento.(31)

No se conoce con exactitud la influencia del TDAH en la latencia de las sacadas. Nuestros pacientes adoptados del este de Europa, tanto los tratados con metilfenidato para TDAH como los no tratados, mostraron valores normales en las habilidades sacádicas. A pesar de ello, algunos autores han encontrado una menor latencia de sacádicos voluntarios, con mayores errores de dirección, lo cual deriva en un peor rendimiento oculomotor.

Dada la alta comorbilidad entre TEAF y FASD y el hecho de que muchos déficits a nivel atencional se superponen entre ambas patologías, es difícil distin-

guir la base etiológica de los mismos. Se ha descrito un mayor SRT y mayor tasa de sacadas erróneas en TEAF.(164) Estudios recientes han demostrado que el control de los movimientos oculares se relaciona de manera directa con otros parámetros psicométricos, permitiendo la evaluación de diversos dominios cognitivos en niños con TEAF.(154) A pesar de ello, las consecuencias de los TEAF no siempre son suficientemente evidentes para los profesionales sanitarios, y pueden ser difícilmente diagnosticados. Los niños adoptados del este de Europa presentan altas tasas tanto de TEAF como de TDAH,(170) por lo que los déficits a nivel oculomotor encontrados en nuestro trabajo, pueden ser atribuidos a ambas patologías en el caso de coexistir.

Nuestros hallazgos en niños adoptados del este de Europa confirman la existencia de un déficit a nivel del control inhibitorio del sistema sacádico, siendo la exposición prenatal a alcohol la causa más plausible. Sin embargo, estos hallazgos deberían ser confirmados con estudios futuros con muestras mayores.

7.6

LIMITACIONES

A nivel general, la principal limitación de los cuatro trabajos que componen esta tesis es la falta de una valoración neurocognitiva más completa por parte de neuropediatras o neuropsicólogos que permitiera un enfoque más global de las alteraciones del neurodesarrollo encontradas. Ya hemos comentado el gran reto que suponen las patologías del neurodesarrollo y la importancia de un equipo multidisciplinar para su manejo. Sin embargo, por las características de nuestro estudio y las limitaciones del entorno no pudo incluirse dicha valoración en nuestro trabajo.

Por su parte cada uno de los cuatro estudios tiene unas limitaciones propias. En el primer proyecto sobre los efectos de la exposición prenatal a alcohol, tabaco y otras drogas de abuso sobre el desarrollo retiniano, la principal limitación es un número de muestra asimétrico entre grupos y especialmente escaso en el caso del grupo de expuestos a drogas ilegales, así como la falta de información perinatal en cuanto a edad gestacional, peso al nacer, exposición postnatal a tó-

xicos de manera pasiva... de todos los participantes. Por otro lado, parece difícil separar la exposición a un tóxico único en alguno de los casos pues la información en muchos casos es algo confusa y difícil de discernir a este respecto. De cualquier modo, estudios previos han demostrado que existe una buena correlación entre la información dada por las madres en cuanto a exposición a tabaco y embarazo y los niveles urinarios de nicotina.(171) Parece más difícil demostrarlo con sustancias menos aceptadas socialmente como el alcohol y mucho menos en el caso de sustancias ilícitas.

Los tres trabajos realizados con niños adoptados del este de Europa comparten las limitaciones impuestas por este grupo poblacional. Así, la ausencia o escasa fiabilidad de informes preadoptivos que nos permitan documentar la exposición prenatal a alcohol resulta una limitación importante. Por otro lado, aunque nuestro tamaño muestral parece suficiente para detectar diferencias entre los grupos de estudio, serían interesantes estudios futuros con muestras más amplias.

7.7

IMPLICACIONES CLÍNICAS

Los resultados obtenidos en todos los trabajos que componen esta tesis revisitan una gran implicación clínica pues enfatizan en la importancia del ambiente perinatal para un normal neurodesarrollo. Tras la realización del estudio sobre las alteraciones retinianas en niños expuestos prenatalmente a tóxicos como tabaco, alcohol y otras drogas de abuso hemos de enfatizar en la importancia de la total abstinencia de la madre de cualquiera de estas sustancias por sus potenciales consecuencias sobre las habilidades cognitivas del feto, consecuencias que se perpetuarán de por vida. En el caso de los niños adoptados, los hallazgos evidencian la vulnerabilidad de estos niños para trastornos del desarrollo cognitivo secundarios a los eventos adversos a los que tienen que hacer frente no sólo prenatalmente sino en sus primeros años de vida.

Nuestro estudio demuestra que la exposición prenatal a tabaco, alcohol y drogas de abuso, altera el desarrollo retiniano en humanos. Se ha identificado una pérdida neuronal en todos los grupos de niños estudiados, tanto en los expues-

tos prenatalmente a alcohol como a tabaco y otras drogas de abuso. Estos hallazgos a nivel oftalmológico parecen estar relacionados con alteraciones en el desarrollo del SNC que serán evidentes tanto a nivel estructural como funcional hasta la edad adulta.

De modo similar, se ha encontrado una pérdida neuronal a nivel retiniano en niños adoptados del este de Europa, especialmente en aquellos diagnosticados de TEAF. El adelgazamiento de CFNR y CCG encontrado se correlaciona con los rasgos físicos propios de los TEAF como las alteraciones morfológicas faciales: surco nasolabial plano y labio superior fino. Estos hallazgos sugieren que el alcohol tiene un papel principal en la etiología de los trastornos neuropsicológicos, incluyendo las alteraciones oftalmológicas, propios de estos niños.

Proponemos la utilización de la OCT para la exploración retiniana en niños con alteraciones neurocognitivas secundarias a alteraciones en la época perinatal. Se trata de una manera sencilla, rápida, indolora y no invasiva para cuantificar el daño neuronal existente. Como ya se ha comentado las alteraciones estructurales derivadas del daño neuronal encontradas se perpetuarán de por vida. Por ello, han de ser tenidas en cuenta como situación basal en futuras posibles patologías oftalmológicas, que cursan con daño axonal, de comienzo en la edad adulta como el glaucoma o las neuritis ópticas.

La OCT se presenta como una herramienta de gran utilidad por su exactitud y facilidad en la realización en población pediátrica, para el estudio de alteraciones del neurodesarrollo. Sería interesante la realización de estudios futuros con una mayor muestra, así como la valoración del efecto dosis de la exposición prenatal a tóxicos, no sólo en la infancia sino en la edad adulta.

Tras el estudio de la función visual en niños adoptados del este de Europa mediante test visoperceptivos, hemos encontrado alteraciones visoperceptivas, visomotoras y de reconocimiento facial, especialmente en aquellos niños con rasgos centinela para TEAF. Los problemas a nivel cognitivo visual son probablemente secundarios a la alteración en el desarrollo y maduración del SNC secundario a eventos adversos durante el periodo perinatal como el consumo de alcohol durante el embarazo o las carencias nutricionales y sanitarias pre y postnatales. Los resultados de los test visocognitivos se correlacionan con los rasgos físicos propios del SAF, en especial con la rugosidad del surco nasolabial y el grosor del labio superior, muy característicos de la facies secundaria a expo-

sición prenatal a alcohol postulándose ésta como el principal agente etiológico de los hallazgos encontrados.

Los niños adoptados del este de Europa presentan un pobre control oculomotor con una fijación inestable. Ésto afecta negativamente a su capacidad para mantener la mirada y la atención sobre un objetivo concreto, y a su habilidad para cambiar el objeto de atención de manera precisa. Todo ello da lugar a dificultades en su vida diaria en múltiples niveles, desde la lectura hasta la interacción con otras personas. Las habilidades oculomotoras se pueden entrenar y rehabilitar por lo que una correcta evaluación del control oculomotor, en niños con factores de riesgo, como los adoptados de este de Europa, puede ayudar al entendimiento de sus dificultades y a la puesta en marcha de estrategias de rehabilitación precoces y eficientes. La tecnología de eye tracking es útil y precisa en la cuantificación del mismo pues hace que la exploración de esta habilidad sea un proceso sencillo, no invasivo y sin necesidad de gran colaboración por parte del niño.

En conclusión, los resultados obtenidos en nuestros trabajos con niños adoptados del este de Europa desvelan que son una población de alto riesgo para trastornos del neurodesarrollo secundarios a alteraciones del ambiente perinatal. La exposición prenatal a alcohol se postula como la etiología principal de los hallazgos encontrados siendo la proporción media de niños con rasgos para TEAF de un 38,23%, lo cual resulta coherente con lo publicado previamente.

Los trastornos del neurodesarrollo suponen un gran reto para los profesionales que los enfrentan. Se hace necesario encontrar biomarcadores de daño neurológico en niños en riesgo de alteraciones cognitivas secundarias a eventos adversos perinatales. Proponemos la exploración oftalmológica tanto a nivel estructural como funcional como parte imprescindible dentro del diagnóstico de estas patologías. En el caso de los niños adoptados del este de Europa, la exploración oftalmológica debería formar parte de la evaluación inicial postadopción por su valía como predictora de posibles alteraciones cognitivas futuras. En todos los niños con dificultades en su desarrollo neurocognitivo y de manera muy especial en los procedentes de adopciones internacionales con TEAF, tanto ellos como sus familias y cuidadores necesitan apoyo en actividades de la vida diaria tanto a nivel personal como social. La identificación de las necesidades específicas de cada niño guiará la planificación de las intervenciones necesarias en todos los niveles.

8
CONCLUSIONES

- 1 La exposición prenatal a tóxicos como tabaco, alcohol y drogas de abuso produce una disminución del espesor de CFNR y CCG a nivel retiniano medido mediante OCT.
- 2 Los niños adoptados de países del este de Europa presentan una disminución de CFNR y CCG medidas mediante OCT.
- 3 La disminución en las medidas retinianas obtenidas mediante OCT se correlaciona con hallazgos físicos relacionados con TEAF, como el aplanamiento del surco nasolabial o la estrechez del labio superior.
- 4 La OCT es un método sencillo, preciso y no invasivo, útil en el proceso diagnóstico de trastornos del neurodesarrollo como los derivados de perturbaciones del ambiente perinatal.
- 5 Los niños adoptados del este de Europa presentan déficits en sus habilidades visoperceptivas.
- 6 Las alteraciones cognitivas visuales encontradas en niños adoptados de Europa del Este se correlacionan con hallazgos físicos relacionados con TEAF tales como el aplanamiento del surco nasolabial y un labio superior delgado.
- 7 Los niños adoptados del este de Europa presentan un patrón de estabilidad de fijación anómalo con respecto al grupo control.
- 8 Los niños adoptados del este de Europa con rasgos físicos centinela para TEAF presentan peor control oculomotor que aquellos adoptados sin rasgos TEAF.
- 9 La estabilidad de fijación puede ser evaluada con exactitud mediante el uso de una aplicación con eye tracking, siendo de especial interés en pacientes con alteraciones en su capacidad de inhibición de impulsos motores, incluso en aquellos que poseen una buena agudeza visual.
- 10 Puesto que tanto las alteraciones a nivel retiniano estructural como visoperceptivo y de control oculomotor, son mayores en los niños con rasgos centinela para TEAF, consideramos el alcohol como el principal agente etiológico de las alteraciones a nivel del neurodesarrollo encontradas en estos niños.

9
BIBLIOGRAFÍA

1. MSCBS: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [Internet]. Madrid: MSCBS [citado 4 dic 2018]. Estadísticas sobre adopción [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/ssi/familiasInfancia/Infancia/adopciones/estadisticas.htm>
2. CORA: Coordinadora de Asociaciones de Adopción y Acogimiento [Internet]. Valladolid: CORA c2008 [citado 4 dic 2018]. Guía consensuada de Salud en Adopción Internacional CORA 2008 [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.coraenlared.org/2008/01/01/guia-consensuada-de-salud-en-adopcion-internacional-cora-2008/>
3. Fisterra.com [Internet]. Zaragoza: Oliván-Gonzalvo G; 2003 [actualizado 25 May 2016; citado 4 Dic 2018]. Disponible en: www.fisterra.com/guias-clinicas/adopcion-internacional/
4. Hernández-Muela S, Mulas F, Téllez de Meneses M, Roselló B. Niños adoptados: factores de riesgo y problemática neuropsicológica. *Rev Neurol*. 2003; 36(1):108-17.
5. Oliván-Gonzalvo G. Adopción internacional en Rusia: ¿un riesgo añadido?. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61:344-52.
6. Miller LC, Chan W, Tirella L, Perrin E. Outcomes of children adopted from Eastern Europe. *Int J Behav Develop*. 2009; 33:289-98.
7. Landgren M, Svensson L, Strömmland K, Grönlund MA. Prenatal alcohol exposure and neurodevelopmental disorders in children adopted from eastern Europe. *Pediatrics*. 2010; 125(5):1178-85.
8. World Health Organization. Dept. of Mental Health and Substance Abuse. Alcohol, gender and drinking problems: perspectives from low and middle income countries. Ginebra: WHO Press; 2005.
9. Oliván Gonzalvo G. Adopción en la Federación Rusa y Europa del Este. Zaragoza: Centro de Pediatría y Adopción Internacional; 2004.
10. Chambers CD, Kavteladze L, Joutchenko L, Bakhireva LN, Jones KL. Alcohol consumption patterns among pregnant women in the Moscow region of the Russian Federation. *Alcohol*. 2006; 38:133-37.
11. Kodituwakku PW. Neurocognitive profile in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Disabil Res Rev*. 2009; 15(3):218-24.
12. American Academy of Ophthalmology. Fundamentos y principios de oftalmología. Anatomía. Curso de ciencias básicas y clínicas 2016-2017. Barcelona: Idenn farma; 2018.

13. American Academy of Ophthalmology. Neurooftalmología. Curso de ciencias básicas y clínicas 2011-2012. Barcelona: Elsevier; 2013.
14. Levin SJ, Nilsson SF, Ver Hoeve J, Wu SM, Kaufman P, Alm A. Adler's physiology of the eye. 11th ed. St Louis: Mosby; 2011.
15. Goodale MA, Westwood DA. An evolving view of duplex vision: separate but interacting cortical pathways for perception and action. *Curr Opin Neurobiol.* 2004; 14(2):203-11.
16. Milner AD, Goodale MA. *The Visual Brain in Action*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2006.
17. Grill-Spector K, Malach R. The human visual cortex. *Annu Rev Neurosci.* 2004; 27:649-77.
18. Sugden NA, Mohamed-Ali MI, Moulson MC. I spy with my little eye: typical, daily exposure of faces documented from a first-person infant perspective. *Dev Psychobiol.* 2014; 56(2):249-61
19. Farroni T, Chiarelli AM, Lloyd-Fox S, Massaccesi S, Merla A, Di Gangi V, et al. Infant cortex responds to other humans from shortly after birth. *Sci Rep.* 2013; 3:2851.
20. Germine LT, Duchaine B, Nakayama K. Where cognitive development and aging meet: face learning ability peaks after age 30. *Cognition.* 2011; 118(2):201-10.
21. Lewis JW, Van Essen DC. Mapping of architectonic subdivisions in the macaque monkey, with emphasis on parietooccipital cortex. *J Comp Neurol.* 2000; 428:79-111.
22. FaugierGrimaud S, Ventre J. Anatomic connections of inferior parietal cortex (area 7) with subcortical structures related to vestibulo-ocular function in a monkey (*Macaca fascicularis*). *J Comp Neurol.* 1989; 280:1-14.
23. Sakata H, Taira M, Kusunoki M, Murata A, Tanaka Y. The tins lecture. The parietal association cortex in depth perception and visual control of hand action. *Trends Neurosci.* 1997; 20:350-57.
24. Hall JE. Guyton y Hall. *Tratado de fisiología médica*. 2ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011.
25. Birch EE, Wang J, Felius J, Stager DR Jr, Hertle RW. Fixation control and eye alignment in children treated for dense congenital or developmental cataracts. *J AAPOS.* 2012;16:156-160.
26. Salati R, Borgatti R, Giammari G, Jacobson L. Oculomotor dysfunction in cerebral visual impairment following perinatal hypoxia. *Dev Med Child Neurol.* 2002; 44:542-50.
27. Sweeney JA, Takarae Y, Macmillan C, Luna B, Minshew NJ. Eye movements in neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurol.* 2004; 17:37-42.

28. Luna B, Velanova K, Geier CF. Development of eye-movement control. *Brain Cogn.* 2008; 68:293–308.
29. Kemner C, Verbaten MN, Cuperus JM, Camfferman G, van Engeland H. Abnormal saccadic eye movements in autistic children. *J Autism Dev Disord.* 1998; 28:61–7.
30. Wass S V., Jones E J H., Gliga T, Smith T J., Charman T, Johnson M H., et al. Shorter spontaneous fixation durations in infants with later emerging autism. *Sci Rep.* 2015; 5:8284.
31. Bucci M P., Stordeur C, Septier M, Acquaviva E, Peyre H, Delorme R. Oculomotor abnormalities in children with attention-deficit/hyperactivity disorder are improved by methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017; 27:274–80.
32. Stjerna S, Sairanen V, Grohn R, Andersson S, Metsäranta M, Lano A, et al. Visual fixation in human newborns correlates with extensive white matter networks and predicts long-term neurocognitive development. *J Neurosci.* 2015; 35:4824–9.
33. Yanoff M, Duker J S. *Ophthalmology.* 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2014.
34. Hendrickson A E., Yuodelis C. The morphological development of the human fovea. *Ophthalmology.* 1984; 91(6):306–12.
35. Carlson B M. *Embriología humana y biología del desarrollo.* 5ª ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2014.
36. Singer L T., Arendt R, Fagan J, Minnes S, Salvator A, et al. Neonatal visual information processing in cocaine-exposed infants. *Infant Behav Dev.* 1999; 22(1):1–15.
37. Pollack H, Lantz P M., Frohna J G. Maternal smoking and adverse birth outcomes among singletons and twins. *Am J Public Health.* 2000; 90(3):395–400.
38. Martínez-Frías M L., Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Grupo Periférico del ECEMC. Tobacco smoking during pregnancy in Spain: An analysis according to years, autonomous communities and maternal characteristics. *Med Clin (Barc).* 2005; 124(3):86–92.
39. King J C., Fabro S. Alcohol consumption and cigarette smoking: effect on pregnancy. *Clin obstet gynecol.* 1983; 26(2):437–48.
40. Pueyo V, Guerri N, Oros D, Valle S, Tuquet H, González I, et al. Effects of smoking during pregnancy on the optic nerve neurodevelopment. *Early Hum Dev.* 2011; 87(5):331–4.
41. Lemoine P. The history of alcoholic fetopathies. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2012; 19:224–6.
42. Testa M, Quigley B M., Das Eiden R. The effects of prenatal alcohol exposure on infant mental development: a meta-analytical review. *Alcohol Alcohol.* 2003; 38:295–304.
43. Williams J F., Smith V C. Fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics.* 2015; 136:1395–1406.

44. Astley SJ, Clarren SK. Diagnostic guide for fetal alcohol spectrum disorders: The 4-digit diagnostic code. 3th ed. Seattle: University of Washington; 2004.
45. Abel EL, Sokol RJ. Incidence of fetal alcohol syndrome and economic impact of FAS-related anomalies. *Drug Alcohol Depend.* 1987; 19(1):51-70.
46. Popova S, Lange S, Burd L, Rehm J. The economic burden of fetal alcohol spectrum disorders in Canada in 2013. *Alcohol Alcohol.* 2016; 51(3):367-75.
47. Cdc.gov [Internet]. Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; 2002 [actualizado 4 Jun 2018; citado 4 Dic 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/data.html>
48. May PA, Baete A, Russo J, Elliot AJ, Blankenship J, Kalberg WO, et al. Prevalence and characteristics of fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics.* 2014; 134(5):855-66.
49. Tandon A, Mulvihill A. Ocular teratogens: old acquaintances and new dangers. *Eye (Lond).* 2009; 23(6):1269-74.
50. Kopera-Frye K, Olson H, Streissguth AP. Teratogenic effects of alcohol on attention. En Burack JA and Enns JT eds. *Attention development and psychopathology.* New York: The Guilford Press; 1997. p.171-204.
51. Brennan D, Giles S. Ocular involvement in Fetal Alcohol Spectrum Disorder: a review. *Curr Pharm Des.* 2014; 20:5377-87.
52. Pinazo-Duran MD, Renau-Piqueras J, Guerri C. Developmental changes in the optic nerve relates to ethanol consumption during pregnant rats: analysis of the ethanol-exposed optic nerve. *Teratology.* 1993; 48(4):305-22.
53. Grönlund MA, Aring E, Hells-tröm A, Landgren M, Strömland K. Visual and ocular findings in children adopted from eastern Europe. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88(11): 1362-7.
54. Grönlund MA, Landgren M, Aring E, Svensson L, Tuvemo T. Relationships between ophthalmological and neuropaediatric findings in children adopted from Eastern Europe. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88(2):227-34.
55. Janzen LA, Nanson JL, Block GW. Neuropsychological evaluation of preschoolers with fetal alcohol syndrome. *Neurotoxicol Teratol.* 1995; 17:273-9.
56. Mattson SN, Riley EP, Delis DC, Stern C, Jones KL. Verbal learning and memory in children with fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996; 20:810-6.
57. Aronson M, Hagberg B. Neuropsychological disorders in children exposed to alcohol during pregnancy: a follow-up study of 24 children to alcoholic mothers in Goteborg, Sweden. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995; 22:321-4.

58. Elía N, Pueyo V, Altemir I, Oros D, Pablo LE. Normal reference ranges of optical coherence tomography parameters in childhood. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96(5):665-70.
59. Al-Haddad C, Barikian A, Jaroudi M, Massoud V, Tamim H, Noureddin B. Spectral domain optical coherence tomography in children: normative data and biometric correlations. *BMC Ophthalmol.* 2014; 22:14-53.
60. Iseri PK, Altina O, Tokay T, Yüksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol.* 2006; 26:18-24.
61. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007; 69:1603-09.
62. Ahn J, Lee JY, Kim TW, Yoon EJ, Oh S, Kim YK, et al. Retinal thinning associates with nigral dopaminergic loss in de novo Parkinson disease. *Neurology.* 2018; 91(11):1003-12.
63. Wang J, Spencer R, Leffer JN, Birch EE. Critical period for foveal fine structure in children with regressed retinopathy of prematurity. *Retina.* 2012; 32(2):330-9.
64. Ruberto G, Angeli R, Tinelli C, Bianchi PE, Milano G. Morphologic and functional analysis of the optic nerve in premature and term children with OCT, HRT, and pVEP: a 10-year resurvey. *Invest Ophthalmol.* 2014; 55(4):2367-75.
65. Park K-A, Oh SY. Analysis of spectral-domain optical coherence tomography in preterm children: retinal layer thickness and choroidal thickness profiles. *Invest Ophthalmol.* 2012; 53(11):7201-7.
66. Garcia-Ormaechea I, Gonzalez I, Dupla M, Andres E, Pueyo V. Validation of the Preverbal Visual Assessment (PreViAs) questionnaire. *Early Hum Dev.* 2014; 90(19):635-8.
67. Pueyo V, García-Ormaechea I, González I, Ferrer C, de la Mata G, Duplá M, et al. Development of the Preverbal Visual Assessment (PreViAs) questionnaire. *Early Hum Dev.* 2014; 90(4):165-8.
68. Dutton G. Cortical visual dysfunction in children: A clinical study. *Eye (Lond).* 1996; 10:302-9.
69. Atkinson J, Hood B, Wattam-Bell J, Braddick O. Changes in infants' ability to switch visual attention in the first three months of life. *Perception.* 1992; 21(5):643-53.
70. Atkinson J, Anker S, Rae S, Hughes C, Braddick O. A test battery of child development for examining functional vision (ABCDE-FV). *Strabismus.* 2002; 10(4):245-69.
71. Stiers P, van den Hout BM, Haers M, Vanderkelen R, de Vries LS, van Nieuwenhuizen O, et al. The variety of visual perceptual impairments in pre-school children with perina-

- tal brain damage. *Brain Dev.* 2001; 23(5):333-48.
72. Martin N. Test of visual perceptual skills. Novato: Academic Therapy Publications; 2006.
73. Rosner J, Fern K. A new version of the TVAS: a validation report. *J Am Optom Assoc.* 1983; 54:603-6.
74. Reynolds CR, Bigler ED. Test of Memory and Learning (TOMAL). Austin: Pro-Ed; 1994.
75. Gila L, Villanueva A, Cabeza R. Fisiopatología y técnicas de registro de los movimientos oculares. *An Sist Sanit Navar.* 2009; 32(3):9-26.
76. Perez-Roche T, Altemir I, Gimenez G, Prieto E, González I, Peña-Segura JL, et al. Effect of prematurity and low birth weight in visual abilities and school performance. *Res Dev Disabil.* 2016; 59:451-7.
77. Salvucci DD, Goldberg JH. Identifying fixations and saccades in eye-tracking protocols. *Proc Eye Track Res Appl Symp.* 2000:71-8.
78. Steinman RM. Effect of Target Size, Luminance, and Color on Monocular Fixation. *J Opt Soc Am.* 1965; 55:1158.
79. Crossland MD, Culham LE, Rubin GS. Fixation stability and reading speed in patients with newly developed macular disease. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2004; 24:327-33.
80. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10:434-45.
81. Fuglestad AJ, Kroupina MG, Johnson DE, Georgieff MK. Micronutrient status and neurodevelopment in internationally adopted children. *Acta Paediatr.* 2016; 105:67-76.
82. Feshbach M. Environmental and health atlas of Russia. Moscow: PAIMS Publishing House; 1995.
83. Frank DA, Klass PE, Earls F, Eisenberg L. Infants and young children in orphanages: one view from pediatrics and child psychiatry. *Pediatrics.* 1996; 97:569-78.
84. Van Ijzendoorn MH, Juffer F. The Emanuel Miller Memorial Lecture 2006: Adoption as intervention. Meta-analytic evidence for massive catch-up and plasticity in physical, socio-emotional, and cognitive development. *J Child Psychol Psychiatr.* 2006; 47:1228-45.
85. Castejón-Póo L, Boix C, López-Sala A, Colomé R, Fumadó V, Sans A. Perfil neuropsicológico de niños adoptados internacionalmente en Cataluña. *An Pediatr (Barc).* 2012; 76(1):23-9.
86. Strömmland K. Ocular abnormalities in the fetal alcohol syndrome. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1985; 171:1-50.
87. Rivkin MJ, Davis PE, Lemaster JL, Cabral HJ, Warfield SK, Mulkern RV, et al. Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco,

- and marijuana. *Pediatrics*. 2008; 121(4):741–50.
88. Nguyen VT, Chong S, Tieng QM, Mardon K, Galloway GJ, Kurniawan ND. Radiological studies of fetal alcohol spectrum disorders in humans and animal models: An updated comprehensive review. *Magn Reson Imaging*. 2017; 20(43):10–26.
89. Hodel AS, Hunt RH, Cowell RA, Van den Heuvel RE, Gunnan MR, Thomas KM. Duration of early adversity and structural brain development in post-institutionalized adolescents. *Neuroimage*. 2015; 105:112–9.
90. McLaughlin KA, Sheridan MA, Winter W, Fox NA, Zeanah CH, Nelson CA. Widespread reductions in cortical thickness following severe early-life deprivation: A neurodevelopmental pathway to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2013; 1–10.
91. Ray R, Zald DH. Anatomical insights into the interaction of emotion and cognition in the prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012; 36(1):479–501.
92. Cnattingius, S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res*. 2004; 6:125–40.
93. Ernst M, Moolchan ET, Robinson ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001; 40(6):630–41.
94. Dempsey DA, Hajnal BL, Partridge JC, Jacobson SN, Good W, Jones RT, et al. Tone abnormalities are associated with maternal cigarette smoking during pregnancy in in utero cocaine-exposed infants. *Pediatrics*. 2000; 106:79–85.
95. Malek A, Obrist C, Wenzinger S, Von Mandach U. The impact of cocaine and heroin on the placental transfer of Methadone. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009; 11:7–61.
96. Navarro HA, Seidler FJ, Schwartz RD, Baker FE, Dobbins SS, Slotkin TA. Prenatal exposure to nicotine impairs nervous system development at a dose which does not affect viability or growth. *Brain Res Bull*. 1989; 23(3):187–92.
97. Eskenazi B, Castorina R. Association of prenatal maternal or postnatal child environmental tobacco smoke exposure and neurodevelopmental and behavioural problems in children. *Environ Health Perspect*. 1999; 107(12):991–1000.
98. García-Algar O, Pichini S, Pacifici R, Castellanos E. Consejo médico para promover el abandono del consumo de tabaco en el embarazo: guía clínica para profesionales sanitarios. *Aten Primaria*. 2003; 32:481–91.
99. Batstra L, Hadders-Algra M, Neeleman J. Effect of antenatal exposure to maternal smoking on behavioural problems and academic achievement in childhood: prospective evidence from a Dutch birth cohort. *Early Hum Dev*. 2003; 75:21–33.

100. Dewan N, Brabin B, Wood L, Dramond S, Cooper C. The effects of smoking on birthweight-for-gestational age curves in teenage and adult primigravidae. *Public Health*. 2003; 117:31-5.
101. Faiz AS, Ananth CV. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003; 13:175-90.
102. Noakes PS, Holt PG, Prescott SL. Maternal smoking in pregnancy alters neonatal cytokine responses. *Allergy*. 2003; 58:1053-8.
103. Ponsonby AL, Brown SA, Kearns LS, MacKinnon JR, Scotter LW, Cochrane JA, et al. The association between maternal smoking in pregnancy, other early life characteristics and childhood vision: The twins eye study in Tasmania. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007; 14(6):351-9.
104. Hakim RB, Tielsch JM. Maternal cigarette smoking during pregnancy. A risk factor for childhood strabismus. *Arch Ophthalmol*. 1992; 110(10):1459-62.
105. Fried PA, Watkinson B. Visuosperceptual functioning differs in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol*. 2000; 22:11-20.
106. Garcia-Algar O, Vall Combellas O, Puig Sola C, Mur Sierra A, Scaravelli G, Pacifici R, et al. Exposición prenatal a drogas de abuso a través del análisis de meconio en una población de bajo nivel socioeconómico en Barcelona. *Anales de Pediatría*. 2009; 70:151-58.
107. Arendt R, Singer L, Angelopoulos J, Bass-Buschecker O, Mascia J. Sensorimotor development in cocaine-exposed infants. *Infant Behav Dev*. 2008; 21(4):627-40.
108. Mayes LC, Bornstein MH, Chawarska K, Granger RH. Information processing and developmental assessments in 3-month-old infants exposed prenatally to cocaine. *Pediatrics*. 1995; 95(4):539-45.
109. Pribram KH, McGuinness D. Arousal, activation, and effort in the control of attention. *Psychological Review*. 1975; 82:116-49.
110. Good WV, Ferriero DM, Golabi M, Kobori JA. Abnormalities of the visual system in infants exposed to cocaine. *Ophthalmology*. 1992; 99:341-6.
111. Riley EP, Infante MA, Warren KR. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: an overview. *Neuropsychol Rev*. 2011; 21:73-80.
112. Berman RF, Hannigan JH. Effects of prenatal alcohol exposure on the hippocampus: spatial behavior, electrophysiology, and neuroanatomy. *Hippocampus*. 2000; 10:94-110.
113. Lange S, Shield K, Rehm J, Popova S. Prevalence of fetal alcohol spectrum disorders in child care set-

- tings: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2013; 132:980-95.
114. Astley SJ. Twenty years of patient surveys confirm a FASD 4-digit-code interdisciplinary diagnosis afforded substantial access to interventions that met patients' needs. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2014; 21:81-105.
115. Mattson SN, Crocker N, Nguyen TT. Fetal alcohol spectrum disorders: neuropsychological and behavioral features. *Neuropsychol Rev*. 2011; 21:81-101.
116. Coles CD, Platzman KA, Lynch ME, Freides MED. Auditory and visual sustained attention in adolescents prenatally exposed to alcohol. *Alcoholism: clinical and experimental research*. 2002; 26:263-71.
117. Strömland K. Ocular involvement in the fetal alcohol syndrome. *Surv Ophthalmol*. 1987; 31:277-84.
118. Strömland K, Pinazo-Durán M. Ophthalmic involvement in the fetal alcohol syndrome: clinical and animal model studies. *Alcohol Alcohol*. 2002; 37:2-8.
119. Chan T, Bowell R, Keefe MO, Lannigan B. Ocular manifestations in fetal alcohol syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1991; 75:524-26.
120. Fjeldstad AS, Carlson NG, Rose JW. Optical coherence tomography as a biomarker in multiple sclerosis. *Expert Opin Med Diagn*. 2012; 6(6):593-604.
121. Pueyo V, Pérez T, González I, Altemir I, Gimenez G, Prieto E, et al. retinal structure assessed by OCT as a biomarker of brain development in children born small for gestational age. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(9):1168-73.
122. Ashina H, Li XQ, Olsen EM, Skovgaard AM, Larsen M, Munch IC. Association of maternal smoking during pregnancy and birthweight with retinal nerve fiber layer thickness in children aged 11 or 12 years. The Copenhagen Child Cohort 2000 Eye Study. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135(4):331-7.
123. Silva-Araujo A, Silva MC, Abreu-Dias P, Tavares MA. Effects of prenatal cocaine exposure in the retinal ganglion cell layer of the rat. A morphometric analysis. *Mol Neurobiol*. 1995; 11(1-3):87-97.
124. Block SS, Moore BD, Scharre JE. Visual anomalies in young children exposed to cocaine. *Optom Vis Sci*. 1997; 74(1):28-36.
125. Roussotte FF, Sulik KK, Mattson SN, Jones KL, Adams CM, May PA, et al. Regional brain volume reductions relate to facial dysmorphology and neurocognitive function in fetal alcohol spectrum disorders. *Hum Brain Mapp*. 2012; 33:920-37.
126. Albers LH, Johnson DE, Hostetter MK, Iverson S, Miller LC. Health of children adopted from the former Soviet Union and Eastern Europe. Comparison with preadoptive medical records. *JAMA*. 1997; 278:922-4.

127. Saadati HG, Hsu HY, Heller KB, Sadum AA. A histopathologic and morphometric differentiation of nerves in optic nerve hypoplasia and Leber hereditary optic neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116:911–6.
128. Pilat A, Sibley D, Mclean RJ, Proudlock FA, Gotlob I. High-resolution imaging of the optic nerve and retina in optic nerve hypoplasia. *Ophthalmology.* 2015; 122(7):1330–9.
129. Mosier MA, Lieberman MF, Green WR, Knox DL. Hypoplasia of the optic nerve. *Arch Ophthalmol.* 1978; 96:1437–42.
130. Taylor D. Developmental abnormalities of the optic nerve and chiasm. *Eye (Lond).* 2007; 21(10):1271–84.
131. Kaur S, Jain S, Sodhi HB, Rastogi A, Kamlesh. Optic nerve hypoplasia. *Oman J Ophthalmol.* 2013; 6(2):77–82.
132. Foroozan R. Superior segmental optic nerve hypoplasia and diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat.* 2005; 19:165–7.
133. García-Martín E, Bambo MP, Marques ML, Satue M, Otin S, Larrosa JM, et al. Ganglion cell layer measurements correlate with disease severity in patients with Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94:454–9
134. Davies EC, Galetta KM, Sackel DJ, Talman LS, Frohman EM, Calabresi PA, et al. Retinal ganglion cell layer volumetric assessment by spectral-domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: application of a highprecision manual estimation technique. *J Neuroophthalmol.* 2011; 31:260–4.
135. Menezes C, Ribeiro I, Coelho P, et al. Pattern of retinal nerve fiber layer thickness loss in fetal alcohol syndrome: a spectral-domain optical coherence tomography analysis. *Acta Med Port.* 2016; 29(4):254–60.
136. Santos-Plaza CM. La discapacidad visual. Implicaciones en el desarrollo. El reto de la inclusión educativa. Madrid: Editorial Sanz y Torres; 2013.
137. Rose SA, Feldman JF, Jankowski JJ, Van Rossem R. Cognitive cascade in infancy: pathways from prematurity to later mental development. *Intelligence.* 2008; 36:367–78.
138. Dutton GN. Dorsal stream dysfunction and dorsal stream dysfunction plus: a potential classification for perceptual visual impairment in the context of cerebral visual impairment?. *Dev Med Child Neurol.* 2009; 51:170–2.
139. Johnson DE, Miller LC, Iverson S, Thomas V, Franchino B, Dole K, Grothirigg MK, et al. The health of children adopted from Romania. *JAMA.* 10992; 268:3446–51.
140. Braddick O, Atkinson J. Development of human visual function. *Vision Res.* 2011; 51:1588–1609.
141. Brooks R, Meltzoff AN. Connecting the dots from infancy to childhood:

- A longitudinal study connecting gaze following, language, and explicit theory of mind. *J Exp Child Psychol.* 2015; 130:67–78.
142. Gobbini MI, Haxby JV. Neural systems for recognition of familiar faces. *Neuropsychologia.* 2007; 45(1):32–41.
143. Barraga NC, Collins M, Hollis J. Development of efficiency in visual functioning: A literature analysis. *JVIB.* 1977; 71:387–91.
144. Streissguth AP, Barr HM, Sampson PD. Moderate prenatal alcohol exposure: effects on child IQ and learning problems at age 7 1/2 years. *Alcohol Clin Exp Res.* 1990; 14:662–9.
145. Uecker A, Nadel L. Spatial locations gone awry: Object and spatial memory deficits in children with fetal alcohol syndrome. *Neuropsychologia.* 1996; 34:209–23.
146. Uecker A, Nadel L. Spatial but not object memory impairments in children with fetal alcohol syndrome. *Am J Ment Retard.* 1998; 103:12–8.
147. Kodituwakku PW. Defining the behavioral phenotype in children with fetal alcohol spectrum disorders: a review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007; 31:192–200.
148. Kaemingk KL, Halverson PT. Spatial memory following prenatal alcohol exposure: More than a material specific memory deficit. *Child Neuropsychol.* 2000; 6:115–28.
149. Milner B. Visual recognition and recall after right temporal-lobe excision in man. *Neuropsychologia.* 1968; 6:191–209.
150. Mirsky AF, Anthony BJ, Duncan CC, Ahearn MB, Kellam SG. Analysis of the elements of attention: a neuropsychological approach. *Neuropsychol Rev.* 1991; 2(2):109–45.
151. Colenbrander A. Assessment of functional vision and its rehabilitation. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88:163–173.
152. Deramore Denver B, Froude E, Rosenbaum P, Wilkes-Gillan S, Imms C. Measurement of visual ability in children with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2016; 58:1016–29.
153. Kulke L, Atkinson J, Braddick O. Automatic Detection of Attention Shifts in Infancy: Eye Tracking in the Fixation Shift Paradigm. *PLoS One.* 2015; 10(12):1–14.
154. Paolozza A, Rasmussen C, Pei J, Hanlon-Dearman A, Nikkel SM, Anchew G, et al. Working memory and visuospatial deficits correlate with oculomotor control in children with fetal alcohol spectrum disorder. *Behav Brain Res.* 2014; 263:70–9.
155. Baird-Gunning JJD, Lueck CJ. Central control of eye movements. *Curr Opin Neurol.* 2017; 31:1.
156. Danna-Dos-Santos A, Mohapatra S, Santos M, Degani AM. Long-term effects of mild traumatic brain

- injuries to oculomotor tracking performances and reaction times to simple environmental stimuli. *Sci Rep.* 2018; 8:4583.
157. Alimović S, Jurić N, Mejaški Bošnjak V. Functional vision in children with perinatal brain damage. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 7058:1491-4.
158. Kaul YF, Rosander K, von Hofsten C, Brodd KS, Holmström G, Kaul A, et al. Visual tracking in very preterm infants at 4 mo predicts neurodevelopment at 3 y of age. *Pediatr Res.* 2016; 80:1-8.
159. Phadke A, Msall ME, Droste P, Alfred EN, O'Shea TM, Kuban K, et al. Impaired visual fixation at the age of 2 years in children born before the twenty-eighth week of gestation. Antecedents and correlates in the multicenter ELGAN study. *Pediatr Neurol.* 2014; 51:36-42.
160. Shakespeare TJ, Kaski D, Yong KXX, Paterson RW, Slattery CF, Ryan NS, et al. Abnormalities of fixation, saccade and pursuit in posterior cortical atrophy. *Brain.* 2015; 138:1976-91.
161. Fried M, Tsitsiashvili E, Bonneh YS, Sterkin A, Wygnanski-Jaffe T, Epstein T, et al. ADHD subjects fail to suppress eye blinks and microsaccades while anticipating visual stimuli but recover with medication. *Vision Res.* 2014; 101:62-72.
162. Stevens SE, Sonuga-Barke EJ, Kreppner JM, Beckett C, Castle J, Colvert E, et al. Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: Presentation and associations in early adolescence. *J Abnorm Child Psychol.* 2008; 36(3):385-98.
163. Merz EC, McCall RB, Amanda J, Wright AJ, Luna B. Inhibitory Control and Working Memory in Post-Institutionalized Children. *J Abnorm Child Psychol.* 2013; 41(6):879-90.
164. Green CR, Mihic AM, Brien DC, Armstrong IT, Nikkel SM, Stade BC, et al. Oculomotor control in children with fetal alcohol spectrum disorders assessed using a mobile eye-tracking laboratory. *Eur J Neurosci.* 2009; 29(6):1302-9.
165. Paolozza A, Munoz D, Brien D1, Reynolds JN. Immediate Neural Plasticity Involving Reaction Time in a Saccadic Eye Movement Task is Intact in Children With Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016; 40(11):2351-8.
166. Fryer SL, McGee CL, Matt GE, Riley EP, Mattson SN. Evaluation of psychopathological conditions in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Pediatrics.* 2007; 119:733-41.
167. O'Conaill CR, Malisza KL, Buss JL, et al. Visual search for feature conjunctions: an fMRI study comparing alcohol-related neurodevelopmental disorder (ARND) to ADHD. *J Neurodev Disord.* 2015; 7(1):10.

168. Tannock R, Schachar RJ, Carr RP, Chajczyk D, Logan GD. Effects of methylphenidate on inhibitory control in hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol.* 1989; 17:473–91.
169. DeVito EE, Blackwell AD, Clark L, Kent L, Dezsery AM, Turner DC, et al. Methylphenidate improves response inhibition but not reflection-impulsivity in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychopharmacology (Berl).* 2009; 202:531–9.
170. Abrines N, Barcons N, Marre D, Brun C, Fornieles A, Fumadó V. ADHD-like symptoms and attachment in internationally adopted children. *Attach Hum Dev.* 2012; 14:405–23.
171. Klebanoff MA, Levine RJ, Morris CD, Hauth JC, Sibai BM, Ben Curet L, et al. Accuracy of self-reported cigarette smoking among pregnant women in the 1990s. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001; 15(2):140–3.

10
ANEXOS

ANEXO I. Certificado de aprobación del proyecto por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón (CEICA).



Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. PI13/0177

5 de febrero de 2014

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 05/02/2014, Acta N° CP02/2014 ha evaluado la propuesta del Investigador referida al estudio:

Título: Estudio de la disfunción visual en niños adoptados del este de Europa.
Investigador Principal: María teresa Pérez Roché. HU Miguel Servet

Versión protocolo: 27/01/2014

Versión hoja de información para el paciente: v 6, de 27/01/2014

1º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Zaragoza, a 5 de febrero de 2014

Fdo:

Dña. María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO II. Consentimiento informado.**Hallazgos oftalmológicos en niños adoptados del Este de Europa.**

Yo, _____
como _____ (padre, madre, tutor)
del niño/a _____

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre los posibles beneficios e inconvenientes de participar en el estudio, y he recibido suficiente información sobre el mismo.
- Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones, y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos posteriores.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.
- Doy consentimiento para la toma de fotografías parciales de la cara del paciente en caso de que sea necesario

Fecha: _____

Firma:

En caso de niños de 12 años o más:

Yo, _____
presto mi asentimiento a participar en el estudio propuesto.

Fecha: _____ Firma:

ANEXO II. Carta enviada desde el Servicio de oftalmología Pediátrica del H. Infantil Miguel Servet a las familias adoptantes de niños procedentes del este de Europa.

Estudio de la función visual.

Desde el Servicio de Oftalmología del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza se está llevando a cabo un estudio para relacionar el estado de la función visual en niños adoptados con posibles antecedentes tóxicos y de riesgo perinatales. Para ello se ofrece a todos los padres que lo deseen, la realización de una exploración oftalmológica completa de su hijo, totalmente inocua para el niño y que concluirá con la emisión de un informe para los padres.

¿Qué es el estudio de la función visual? El estudio de la función visual no es una exploración oftalmológica rutinaria en la que se evalúa fundamentalmente la visión del paciente, sino que se evalúa la función visual completa. Un paciente puede tener una visión normal pero tener dificultades en la integración visual, que es otra parte de la función visual y que consiste en interpretar adecuadamente las imágenes que recibe y utilizarlas de forma correcta en actividades intelectuales relacionadas por ejemplo con la escolarización. Si esta parte no se realiza correctamente, el niño puede tener dificultades escolares que a veces se confunden con problemas de déficit de atención. Se ha visto que niños con antecedentes de riesgo perinatal como prematuridad o consumo de tóxicos durante la gestación, tienen más riesgo de presentar alteraciones en la función visual.

¿Qué tipo de pruebas se van a realizar? Para el estudio de la función visual se realiza una exploración oftalmológica rutinaria y se añaden unas pruebas específicas, inocuas, consistentes en test parecidos a juegos y un OCT que es algo similar a una foto escaneada de la retina.

¿Qué beneficios puede tener participar en el estudio? Tras el estudio se emitirá un informe con un diagnóstico en el que se determinará si el paciente tiene una adecuada función visual, y en el caso de que esté alterada, dicho estudio puede ser evaluado por sus profesores y equipos orientadores para realizar la adecuada orientación educacional del niño. Muchas de estas alteraciones no tienen un tratamiento específico, pero pueden mejorarse con tratamientos sencillos domiciliarios, sin necesidad de gasto económico extra, y además se pueden establecer estrategias por parte de los docentes para que las alteraciones interfieran lo menos posible en el trabajo escolar.

Los padres interesados en la participación pueden escribir un email, para recibir más información, a la siguiente dirección: oftalmologiainfantil@salud.aragon.es indicando fecha de nacimiento del niño y país de adopción. Se contestará a la mayor brevedad posible con la información completa sobre el estudio.

ANEXO IV. Certificado de conformidad y colaboración de la Asociación de Familias Adoptantes de Aragón (AFADA).



Asociación de Familias Adoptantes de Aragón

Dña. ELENA BERMEJO FERNÁNDEZ, Secretaria de la **Asociación de Familias Adoptantes de Aragón, AFADA,**

CERTIFICA que:

Nuestra Asociación apoya el proyecto de investigación: "Hallazgos oftalmológicos en niños con **Desórdenes del Espectro Alcohólico Fetal adoptados del Este de Europa**" que va a desarrollar el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Pensamos que tanto los niños como los padres adoptivos pueden beneficiarse de los resultados del mismo y que no supone un esfuerzo para ninguno de ellos.

Desde nuestra asociación colaboraremos con el grupo investigador para el contacto con las familias y el control del desarrollo del proyecto.

Y para que conste, expido la presente certificación, con Visto Bueno de la Presidenta, en Zaragoza, a 10 de marzo de 2015.

Vº Bº

LA PRESIDENTA

Fdo: Mercedes Navarro Elipe

LA SECRETARIA

Fdo: Elena Bermejo Fernández



ANEXO V. Artículo original *Efectos de la exposición prenatal a alcohol, tabaco y otras drogas de abuso sobre el desarrollo retiniano.*

OFTAL-1384; No. of Pages 7

ARTICLE IN PRESS

ARCH SOC ESP OPTALMOL. 2018;xxx(xx):xxx-xxx



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Artículo original

Efectos de la exposición prenatal a alcohol, tabaco y otras drogas de abuso sobre el desarrollo retiniano

O. Castillo*, I. González, E. Prieto, T. Pérez, I. Altemir, L.E. Pablo y V. Pueyo

Instituto Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de mayo de 2018

Aceptado el 5 de agosto de 2018

On-line el xxx

Palabras clave:

Retina

Tomografía de coherencia óptica

Niños

Embarazo

Alcohol

Tabaco

Drogas

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la estructura retiniana mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) en niños con antecedentes de exposición prenatal a tóxicos.

Métodos: Se exploraron 49 niños expuestos a tóxicos prenatalmente, de edades comprendidas entre 5 y 18 años. De ellos, 25 tenían antecedentes de exposición prenatal a tabaco, 20 fueron expuestos durante el embarazo a alcohol y 4 a otras drogas de abuso. Todos los niños fueron sometidos a una exploración oftalmológica completa incluyendo la realización de una OCT. Se realizó una comparación frente a un grupo control, pareado por edad, de 25 niños con embarazos controlados sin exposición a tóxicos.

Resultados: Los niños expuestos prenatalmente a tóxicos presentan una reducción significativa del espesor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en comparación con los no expuestos (81,5 vs. 99,7; $p < 0,005$), así como de sus cuatro cuadrantes (CFNR superior: 97,5 vs. 127,5; $p < 0,005$; CFNR nasal: 61,5 vs. 72,3; $p = 0,005$; CFNR inferior: 99,8 vs. 128,6; $p < 0,005$; CFNR temporal: 58,3 vs. 68,2; $p < 0,005$). También se objetivó una disminución significativa en el espesor medio de la capa de células ganglionares (72,9 vs. 85,9; $p < 0,005$). De las diferentes exposiciones prenatales estudiadas, en los niños expuestos a drogas de abuso se encontró la mayor disminución en el grosor de CFNR (CFNR espesor medio = 72), seguidos de los expuestos a alcohol (CFNR espesor medio = 72,9) y, en tercer lugar, el grupo de expuestos a tabaco durante el embarazo (CFNR espesor medio = 94,6).

Conclusiones: La exposición a tóxicos durante la gestación interfiere en el desarrollo de la retina. Estos resultados refuerzan la evidencia de las recomendaciones acerca de evitar el consumo de cualquier tipo de tóxicos durante el embarazo.

© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: olimpiacastillocastejon@hotmail.com (O. Castillo).

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.08.001>

0365-6691/© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Effects of prenatal exposure to alcohol, tobacco and other drugs of abuse on retinal development

A B S T R A C T

Keywords:

Retina
Optical coherence tomography
Children
Pregnancy
Alcohol
Tobacco
Drugs

Purpose: To assess structural changes in the retina using optical coherence tomography (OCT) in children prenatally exposed to toxic substances.

Methods: The study included a total of 49 infants, aged between 5 and 18 years, exposed to toxic substances during pregnancy. Among the exposed children, 25 were exposed to tobacco, 20 were exposed to alcohol, and 4 children were exposed to other drugs of abuse. All children underwent a complete ophthalmology examination, including an OCT. The results were compared against a control group composed of 25 infants, age matched with controlled pregnancy, and not exposed to toxic substances.

Results: Children prenatally exposed to toxic substances showed significantly thinner average retinal nerve fibre layer (RNFL) compared with control children (81.5 vs. 99.7 μm ; $P < .005$), as well as RNFL thinning in its four quadrants (superior RNFL: 97.5 vs. 127.5 μm ; $P < .005$; nasal RNFL: 61.5 vs. 72.3 μm ; $P < .005$; inferior RNFL: 99.8 vs. 128.6 μm ; $P < .005$, temporal RNFL: 58.3 vs. 68.2 μm ; $P < .005$). Exposed children also exhibited a thinner ganglion cell layer (72.9 vs. 85.9; $P < .005$). Greater RNFL thinning was observed in children exposed to drugs of abuse (RNFL thinner average = 72), followed by children exposed to alcohol (RNFL thinner average = 72.9), and finally the least affected were those children exposed to tobacco during pregnancy (RNFL = 94.6).

Conclusion: Toxic substances during pregnancy interfere in retinal development. These results strengthen the evidence about the avoidance of any toxic substance during pregnancy.

© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El consumo de sustancias ilícitas, alcohol y tabaco durante el embarazo sigue siendo un importante problema de salud pública en el mundo desarrollado¹. La exposición prenatal a tabaco lidera las causas prevenibles de efectos adversos en el periodo neonatal en el mundo occidental². En cuanto al síndrome alcohólico fetal, es la primera causa de retraso mental y alteraciones en el neurodesarrollo en nuestro mundo³. A pesar de que el conocimiento sobre la perniciosidad de estas sustancias sobre el feto es cada vez más amplio y extendido, se calcula que entre un 15 y un 30% de mujeres fuman durante el embarazo⁴, y entre un 9,8 y un 40% —dependiendo del país estudiado— de mujeres consumen algo de alcohol estando embarazadas⁵. En torno a un 2,43% reconocen consumir cannabis en algún momento de la gestación, y un 1,6%, cocaína⁶.

Es ampliamente conocido que pequeños cambios en el entorno fetal o neonatal durante ciertos periodos del neurodesarrollo pueden dar lugar a alteraciones a nivel tanto orgánico como funcional⁷. Una vez cesado el estímulo perjudicial, las consecuencias pueden mantenerse y manifestarse hasta en la vida adulta del individuo⁸. Tanto los componentes del tabaco, como el alcohol y otras drogas de abuso, como marihuana y cocaína, pueden atravesar la placenta y llegar a la circulación fetal⁹⁻¹¹ provocando cambios nefastos en el entorno fetal.

El sistema visual puede ser ideal, dada su localización y accesibilidad, para el estudio del sistema nervioso central

(SNC). Las radiaciones ópticas se sitúan adyacentes a los tractos motores, por lo que ambas se verán afectadas por lesiones en el entorno fetal durante el embarazo que afecten a la matriz germinal. Ejemplo de ello es la coexistencia de alteraciones a nivel neurológico, incluyendo problemas motores, déficits cognitivos y retraso en el lenguaje en niños con ceguera cortical visual¹².

La retina, como parte del SNC, es una ventana única para el estudio del daño neuronal. La tomografía de coherencia óptica (OCT), ampliamente extendida en la práctica clínica habitual en oftalmología, puede utilizarse como un biomarcador potencial del daño axonal neuronal, como ya se ha propuesto en otras enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple o la enfermedad de Alzheimer^{13,14}.

No existen muchos trabajos que evalúen de manera morfológica las alteraciones a nivel retiniano en este grupo poblacional. En este estudio hemos llevado a cabo una exploración oftalmológica completa, incluyendo una evaluación estructural de la retina mediante OCT en niños expuestos prenatalmente a tabaco, alcohol y drogas de abuso.

Material y métodos

Sujetos

Se realizó un estudio observacional transversal. Los grupos fueron formados por niños de entre 5 y 18 años de edad, todos

ellos reclutados desde la unidad de oftalmología pediátrica del Hospital Miguel Servet (Zaragoza). La cohorte de estudio se formó con 50 niños con antecedentes de exposición prenatal a tóxicos durante los tres trimestres del embarazo: 26 expuestos prenatalmente a tabaco, 20 con exposición a alcohol durante la gestación y 4 cuyas madres consumían drogas de abuso tales como heroína, cocaína o metadona durante el embarazo. El grupo control fue formado por 25 niños con embarazo controlado, sin exposición a tóxicos durante el mismo, pareados 2:1 por edad (± 1 año). La información sobre la exposición prenatal a tóxicos se obtuvo de la anamnesis de su historia clínica, siempre según información referida por la madre, o en los informes preadoptivos de los niños adoptados participantes. Los criterios de exclusión para ambos grupos fue la presencia de patología orgánica ocular distinta a ametropía o estrabismo. Se consideró como ametropía clínicamente relevante: miopía $> -0,50$ Dp; hipermetropía $> +1,50$ Dp y astigmatismo > 1 Dp.

Protocolo

Todos los pacientes fueron evaluados siguiendo un protocolo. La información demográfica y antecedentes pediátricos se obtuvieron de la historia clínica hospitalaria. Todos los participantes fueron sometidos a una exploración oftalmológica completa, incluyendo mejor agudeza visual corregida (escala Snellen), refracción bajo cicloplejia, motilidad ocular, estereoaquidez (test TNO), evaluación pupilar y de segmento anterior, funduscopia y OCT.

El examen mediante OCT se llevó a cabo mediante Cirrus HD-OCT (OCT3, Carl Zeiss Meditec, EE.UU.). Los protocolos usados fueron el Optic disc cube 200×200 y Macular cube 200×200 . El protocolo Optic disc cube analiza un área de 6 mm^2 mediante una cuadrícula de 200 escáneres lineales horizontales. El algoritmo del software detecta automáticamente el centro del disco óptico del escáner volumétrico, circunvalando con un diámetro de 3,46 mm desde este centro, y calculando el espesor. El protocolo Macular cube 200×200 lleva a cabo 6 escáneres radiales maculares consecutivos, de 6 mm de longitud, centrados en la fóvea. Las imágenes se analizaron utilizando el software de mapeo OCT3. El algoritmo para el análisis de células ganglionares segmenta un área anular de $14,13 \text{ mm}^2$ centrada en la fóvea. Ambos ojos de cada uno de los pacientes fueron evaluados, aunque solo un ojo por niño fue incluido para su análisis, eligiendo el escáner OCT de mejor calidad o al azar cuando ambos ojos eran de calidad óptima (aleatorización realizada mediante un generador computarizado de números aleatorios). No se excluyó a ningún paciente por mala calidad de las imágenes.

Para la inclusión en el estudio los padres o tutores legales debían firmar un consentimiento informado para la participación de su hijo en el proyecto. Los niños mayores de 12 años debían aceptar del mismo modo su participación. Todos los procedimientos se adhieren a los principios de la Declaración de Helsinki y el protocolo experimental fue aprobado por el comité ético local (Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón [CEICA]).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el software estadístico SPSS 21.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, EE.UU.). Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de la muestra para todas las variables. Las variables cualitativas se analizaron mediante el test de chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas se utilizó el test de U Mann Whitney y el de Kruskal-Wallis.

Resultados

Un total de 49 niños expuestos prenatalmente a tóxicos fueron incluidos en el estudio. Un niño expuesto prenatalmente a tabaco no fue incluido en el análisis por falta de colaboración para la realización de la OCT. De entre ellos, 25 niños sufrieron exposición a tabaco durante la gestación, 20 al alcohol y 4 a otras drogas de abuso, como heroína, cocaína o metadona. El grupo control fue formado por 25 niños cuyos embarazos habían sido controlados sin exposición a tóxicos. Todos los participantes, tanto en el grupo de expuestos como en el grupo control, eran de raza caucásica, con edades comprendidas entre los 5 y los 18 años. La media de edad en el grupo de expuestos fue de 9,26 años y en el grupo control de 9,90 años, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p=0,94$ para la comparación edad en el grupo de expuestos frente a controles). Se realizó un análisis de regresión para valorar la influencia del sexo en las medidas retinianas de la capa de células ganglionares (CCG) sin encontrar resultados estadísticamente significativos para el sexo ($p=0,976$), si siendo significativo en el modelo la influencia de la exposición prenatal a tóxicos (exposición a tabaco, $p=0,032$; exposición a drogas de abuso, $p<0,001$; exposición a alcohol, $p<0,001$).

La agudeza visual fue igual o superior a 0,7 (escala de Snellen) en todos los niños salvo en 2 de los niños expuestos prenatalmente a alcohol, con rangos de 0,4-1,2 para el grupo de expuestos frente a 0,8-1,2 del grupo control. No se encontraron diferencias significativas en la agudeza visual ni error refractivo entre los niños expuestos a tóxicos y el grupo control. Sí hubo tales diferencias en cuanto a estereoaquidez medida mediante el test TNO. Del mismo modo se encontró mayor tasa de estrabismo en los niños expuestos que en los controles, así como mayores alteraciones en la exploración fundoscópica. La tabla 1 muestra los hallazgos en la exploración oftalmológica de cada uno de los diferentes grupos de niños expuestos a tóxicos y el grupo control. En todos los casos la miopía fue inferior a $-4,50$ Dp, la hipermetropía menor de $+5,00$ Dp y el astigmatismo menor de 4 Dp.

La estructura retiniana evaluada mediante OCT difiere significativamente entre los niños expuestos prenatalmente a tóxicos y los controles sanos. La tabla 2 recoge todos los parámetros retinianos cuantificados mediante OCT en cada uno de los grupos estudiados. El espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) fue menor en el grupo de niños expuestos a tóxicos durante el embarazo, tanto el espesor medio como cada uno de los análisis de este por cuadrantes. Del mismo modo, se encontraron diferencias

Tabla 1 – Comparación de la función visual y fondo de ojo entre los diferentes grupos de exposición a tóxicos y el grupo control

Característica/Resultado	Exp. drogas (n=4)	Exp. alcohol (n=20)	Exp. tabaco (n=25)	Controles (n=25)	p ^a
Agudeza visual	1,0	0,78	0,99	0,98	0,058
Estereopsis	150,0	439,0	59,6	99,6	<0,001
Defecto refractivo					0,486
Miopía	0	6 (24%)	3 (15%)	5 (20%)	
Hipermetropía	0	5 (20%)	5 (25%)	4 (16%)	
Astigmatismo	0	5 (20%)	4 (20%)	2 (8%)	
Estrabismo					0,006
Endodesviación	0	4 (16%)	5 (25%)	0	
Exodesviación	0	2 (8%)	1 (5%)	0	
Estrab. vertical	0	1 (4%)	0	0	
Alteraciones nervio óptico					<0,001
Palidez	2 (50%)	5 (20%)	0	0	
Hipoplasia	0	1 (4%)	0	0	

^a p: nivel de significación estadística de la comparación expuestos-no expuestos, obtenida mediante U Mann Whitney en agudeza visual y estereopsis, y chi-cuadrado en el resto de variables.

Tabla 2 – Parámetros medidos mediante OCT en todos los grupos de estudio: expuestos a tabaco, alcohol, drogas de abuso y controles sanos

Parámetros	Expuestos drogas (n=4)	Expuestos alcohol (n=20)	Expuestos tabaco (n=25)	Controles (n=25)	p	p1	p2	p3
CFNR media (μm)	72,00	72,92	94,60	99,68	<0,001	0,279	<0,001	0,214
CFNR superior (μm)	83,33	91,57	117,76	127,48	<0,001	0,075	<0,001	0,082
CFNR nasal (μm)	50,66	62,14	71,80	72,28	0,005	0,010	<0,001	0,712
CFNR inferior (μm)	83,00	91,57	125,04	128,60	<0,001	0,051	<0,001	0,593
CFNR temporal (μm)	61,33	46,36	67,36	68,28	<0,001	0,572	<0,001	0,522
Área anillo (mm ²)	1,87	1,54	1,57	1,59	0,445	0,114	0,361	0,992
Área disco (mm ²)	2,82	1,96	1,96	1,96	0,124	0,023	0,740	0,534
Área excavación/disco ratio	0,78	0,41	0,34	0,32	0,135	0,034	0,157	0,669
Espesor macular (μm)	260,75	268,35	267,62	276,84	0,148	0,030	0,133	0,133
Fóvea (μm)	276,00	250,42	268,98	240,80	0,019	0,088	0,527	0,006
CCG media (μm)	67,25	69,78	82,00	85,91	<0,001	<0,001	<0,001	0,024
CCG mínimo (μm)	57,75	59,85	74,86	80,26	<0,001	0,004	<0,001	0,168

CCG: capa células ganglionares; CFNR: capa fibras nerviosas de la retina.

Niveles de significación estadística obtenidos mediante U Mann Whitney.

p: comparación entre sujetos expuestos y no expuestos.

p1: comparación entre controles y sujetos expuestos a drogas de abuso.

p2: comparación entre controles y sujetos expuestos a alcohol.

p3: comparación entre controles y sujetos expuestos a tabaco.

estadísticamente significativas en el grosor de la CCG, siendo menor en todos los grupos de expuestos. En cuanto al espesor macular, a pesar de una tendencia al adelgazamiento en el grupo de expuestos, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Tampoco se encontraron diferencias en los parámetros relativos a la estructura del nervio óptico, como el área de disco o el área de anillo.

Dentro de los niños expuestos a tóxicos durante la gestación, se realizó un análisis de cada uno de los subgrupos expuestos a diferentes tóxicos, encontrándose un mayor adelgazamiento en el grosor retiniano en todos los parámetros en los niños expuestos a drogas de abuso, seguidos de los expuestos prenatalmente a alcohol. Ambas reducciones en el espesor retiniano fueron estadísticamente significativas. El escaso tamaño de muestra del grupo de niños expuestos a drogas de abuso (n=4) es con probabilidad el responsable de

la ausencia de significación estadística en todos los parámetros estudiados. Los niños cuyas madres fumaron durante el embarazo también muestran un menor grosor de todos los parámetros explorados, encontrando significación estadística en la reducción de la CCG.

Discusión

Los resultados obtenidos en nuestro estudio sugieren que los niños expuestos prenatalmente a tóxicos presentan alteraciones a nivel retiniano. Existe una amplia evidencia de que los fetos expuestos a drogas, ya sean legales o ilícitas, tienen un mayor riesgo de sufrir alteraciones del neurodesarrollo^{15,16}. Tanto los opiáceos¹¹ como el etanol¹⁰ o los constituyentes del tabaco, como CO, plomo y nicotina⁹,

son capaces de cruzar la placenta y llegar a la circulación fetal. Se han descrito alteraciones en el periodo neonatal inmediato, como bajo peso al nacer, así como manifestaciones posteriores durante la infancia, que se pueden perpetuar incluso en la edad adulta, en el ámbito de las alteraciones cognitivas, comportamentales, déficit de atención, alteraciones en el desarrollo del lenguaje o alteraciones en la coordinación^{17,18}.

La salud visual en neonatos expuestos a algún tipo de sustancia de abuso ha sido estudiada ampliamente. La droga más estudiada, probablemente por ser la de uso más aceptado y extendido, es el tabaco. A nivel oftalmológico se han descrito mayor proporción de estrabismo y peor estereopsis en los expuestos a tabaco^{19,20}. En el caso de los niños cuyas madres consumían alcohol durante el embarazo, el abanico de manifestaciones es amplio. Albers et al.²¹ describieron una mayor incidencia de hipoplasia de nervio óptico, y en el trabajo llevado a cabo por Grönlund et al.²², un 78% de los estudiados presentó alguna alteración a nivel oftalmológico, incluyendo agudeza visual subnormal, ambliopía, astigmatismo, estrabismo, hipoplasia de nervio óptico y problemas visuoperceptivos. Finalmente, la exposición prenatal a opiáceos conlleva alteraciones en el desarrollo del nervio óptico, retraso en la maduración visual y edema palpebral persistente²³. En nuestro trabajo hemos encontrado una peor estereoaquidez, una mayor tasa de estrabismo, así como un mayor porcentaje de alteraciones en el fondo de ojo en todos los grupos de expuestos, lo cual resulta coherente con lo publicado en la literatura.

Nuestros resultados en niños expuestos a diferentes tóxicos durante el embarazo sugieren un efecto nocivo de estos sobre el desarrollo del nervio óptico y la retina. Hemos encontrado un mayor porcentaje de alteraciones, como palidez y atrofia papilar, en el grupo de expuestos a drogas y alcohol. En este último grupo también se objetivó un caso de hipoplasia de nervio óptico. No se encontraron alteraciones funduscópicas en el grupo de expuestos a tabaco, con probable daño subclínico y, por ello, aspecto normal de nervio óptico.

Es mucha la literatura existente acerca de alteraciones a nivel funcional, aunque muy poca relativa a alteraciones orgánicas o morfométricas. En el estudio llevado a cabo por Pueyo et al.²⁴ y posteriormente en el realizado por Ashina et al.²⁵ se demostró que la exposición prenatal al tabaco produce una alteración del desarrollo del nervio óptico en humanos, encontrándose un adelgazamiento de CFNR, independiente del peso al nacer. Estos resultados son congruentes con los encontrados en nuestro estudio, donde las medidas retinianas tomadas en el grupo de los niños cuyas madres fueron fumadoras durante el embarazo fueron peores que las del grupo control, a pesar de no encontrar diferencia estadísticamente significativa, probablemente por contar con un menor número de muestra en los citados trabajos. Recientemente, Menezes et al.²⁶ demostraron una disminución en el espesor CFNR en adultos jóvenes con síndrome alcohólico fetal (SAF) completo. En su caso encontraron una alteración en la morfología del disco óptico, siendo menores el área de disco y el área de anillo en los sujetos estudiados. En nuestro caso no se han encontrado diferencias en estos parámetros. Estos resultados pueden deberse a que, en el caso de nuestro grupo de expuestos, no todos pre-

sentan un SAF completo, por lo que en muchos de ellos el daño neuronal no es tan profundo como para provocar una alteración en la estructura del nervio óptico.

El SNC comienza su desarrollo en etapas muy precoces de la vida fetal y es extremadamente sensible desde esta etapa incipiente hasta bien entrada la niñez. Cualquier interferencia en la época perinatal secundaria a factores externos, como malnutrición, tóxicos, privación de cuidados médicos, carencias afectivas, etc., pueden derivar en un amplio espectro de alteraciones del neurodesarrollo. Se han demostrado alteraciones estructurales mediante resonancia magnética en niños expuestos prenatalmente a tóxicos^{27,28} que demuestran la existencia de atrofia a nivel neurológico central que persistirá hasta la edad adulta, siendo muy probablemente la responsable de las alteraciones a nivel neurocomportamental, cognitivo y dificultades en el ámbito socioemocional que presentan muchos de estos niños. Del mismo modo que la RMI, en el campo de la oftalmología la OCT permite cuantificar in vivo el daño neuronal retiniano. La retina, como parte del SNC, deriva del prosencéfalo. Debido a sus características únicas, se considera una ventana al SNC. Así, la OCT nos permite obtener medidas precisas del propio SNC en solo unos minutos, de manera no invasiva y relativamente sencilla de realizar en niños a partir de los 4 años de edad²⁹. Esta técnica de imagen ya ha sido utilizada para estudiar otras enfermedades neurodegenerativas, como la esclerosis múltiple o el Alzheimer^{13,14}. Pueyo et al.³⁰ demostraron la utilidad del análisis de CCG mediante OCT como marcador de daño neuronal en niños con crecimiento intrauterino retardado, lo cual resulta coherente con nuestros resultados, puesto que todos los niños expuestos a tóxicos —tanto drogas de abuso como tabaco y alcohol— mostraron una reducción significativa de la CCG. Por lo tanto, la OCT parece ser una herramienta útil en el estudio de un posible daño perinatal, como en este caso es la exposición prenatal a tóxicos. Así podemos acercarnos a un mejor entendimiento del desarrollo del SNC y de su deriva hacia alteraciones del neurodesarrollo.

El daño neuronal observado en el nervio óptico de estos niños nos debe alertar de una toxicidad general sobre el SNC. La OCT se presenta como una importante contribución al estudio del daño axonal en niños, ya que permite una exploración rápida, indolora, no invasiva y precisa en niños mayores de 4 años, incluso sin dilatación pupilar.

La principal limitación de nuestro estudio es un número de muestra asimétrico entre grupos y especialmente escaso en el caso del grupo de expuestos a drogas ilegales, así como la falta de información perinatal en cuanto a edad gestacional, peso al nacer, exposición posnatal a tóxicos de manera pasiva... de todos los participantes. Por otro lado, parece difícil separar la exposición a un tóxico único en alguno de los casos, pues la información en muchos casos es algo confusa y difícil de discernir a este respecto. De cualquier modo, estudios previos han demostrado que existe una buena correlación entre la información dada por las madres en cuanto a exposición a tabaco y embarazo y los niveles urinarios de nicotina³¹. Parece más difícil demostrarlo con sustancias menos aceptadas socialmente, como el alcohol, y especialmente en el caso de sustancias ilícitas.

Estos resultados revisten una gran implicación clínica pues enfatizan en la importancia del cuidado prenatal y la

necesidad de dar a conocer la importancia de evitar cualquiera de estas sustancias durante el embarazo. Los efectos adversos derivados de su consumo no solo pueden ser evidentes en el recién nacido o el niño, sino que los cambios estructurales a nivel SNC serán también evidentes en la edad adulta. Por lo tanto, los antecedentes prenatales se hacen relevantes incluso en el estudio de patologías del adulto, como la sospecha de glaucoma en la que alteraciones en el nervio óptico derivadas de interferencias nocivas en el entorno fetal nos pueden llevar a errores en la valoración o diagnóstico.

En conclusión, nuestro estudio demuestra que la exposición prenatal a tabaco, alcohol y drogas de abuso altera el desarrollo retiniano en humanos. Se ha identificado una pérdida neuronal en todos los grupos de niños estudiados, tanto en los expuestos prenatalmente a alcohol como a tabaco y otras drogas de abuso. Estos hallazgos a nivel oftalmológico parecen estar relacionados con alteraciones en el desarrollo del SNC. La OCT se presenta como una herramienta de gran utilidad por su exactitud y facilidad en la realización en población pediátrica, para el estudio de alteraciones del neurodesarrollo secundarias a alteraciones en la época perinatal. Sería interesante la realización de estudios futuros con una mayor muestra, así como la valoración del efecto dosis, no solo en la infancia sino en la edad adulta.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Women and smoking: A report of the Surgeon General. Executive summary. MMWR Recomm Rep. 2002;51:1-13.
2. Pollack H, Lantz PM, Frohna JG. Maternal smoking and adverse birth outcomes among singletons and twins. Am J Public Health Mar. 2000;90:395-400.
3. Abel E, Sokol RJ. Incidence of fetal alcohol syndrome and economic impact of FAS-related anomalies. Drug Alcohol Depend. 1987;19:51-70.
4. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Grupo Periférico del ECEMC. Tobacco smoking during pregnancy in Spain: An analysis according to years, autonomous communities and maternal characteristics. Med Clin (Barc). 2005;124:86-92.
5. Popova S, Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: A systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2017;5:290-9.
6. Blasco-Alonso M, González-Mesa E, Gálvez Montes M, Lozano Bravo I, Merino Galdón F, Cuenca Campos F, et al. Exposición a tabaco, alcohol y drogas de abuso en gestantes. Estudio de prevalencia en gestantes de Málaga (España). Adicciones. 2015;27:99-108.
7. Boksa P. Effects of prenatal infection on brain development and behavior: A review of findings from animal models. Brain Behav Immun. 2010;24:881-97.
8. Hodel AS, Hunt RH, Cowell RA, van den Heuvel SE, Gunnan MR, Thomas KM. Duration of early adversity and structural brain development in post-institutionalized adolescents. Neuroimage. 2015;105:112-9.
9. Navarro HA, Seidler FJ, Schwartz RD, Baker FE, Dobbins SS, Slotkin TA. Prenatal exposure to nicotine impairs nervous system development at a dose which does not affect viability or growth. Brain Res Bull. 1989;23:187-92.
10. Lemoine P. The history of alcoholic fetopathies. J Popul Ther Clin Pharmacol. 2012;19:224-6.
11. Malek A, Obrist C, Wenzinger S, von Mandach U. The impact of cocaine and heroin on the placental transfer of Methadone. Reprod Biol Endocrinol. 2009;11:7-61.
12. Dutton G, Ballantyne J, Boyd G, Bradnam M, Day R, McCulloch D, et al. Cortical visual dysfunction in children: A clinical study. Eye. 1996;10:302-9.
13. Iseri PK, Altina O, Tokay T, Yuksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. J Neuroophthalmol. 2006;26:18-24.
14. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicic M, Balcer LJ, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. Neurology. 2007;69:1603-9.
15. Ernst M, Moolchan ET, Robinson ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001;40:630-41.
16. Dempsey DA, Hajnal BL, Partridge JC, Jacobson SN, Good W, Jones RT, et al. Tone abnormalities are associated with maternal cigarette smoking during pregnancy in in utero cocaine-exposed infants. Pediatrics. 2000;106:79-85.
17. Landgren M, Svensson L, Strömblad K, Grönlund MA. Prenatal alcohol exposure and neurodevelopmental disorders in children adopted from Eastern Europe. Pediatrics. 2010;125:1178-85.
18. Eskenazi B, Castorina R. Association of prenatal maternal or postnatal child environmental tobacco smoke exposure and neurodevelopmental and behavioural problems in children. Environ Health Perspect. 1999;107:991-1000.
19. Ponsoby AL, Brown SA, Kearns LS, MacKinnon JR, Scotter LW, Cochrane JA, et al. The association between maternal smoking in pregnancy, other early life characteristics and childhood vision: The twins eye study in Tasmania. Ophthalmic Epidemiol. 2007;14:351-9.
20. Hakim RB, Tielsch JM. Maternal cigarette smoking during pregnancy. A risk factor for childhood strabismus. Arch Ophthalmol. 1992;110:1459-62.
21. Albers LH, Johnson DE, Hostetter MK, Iverson S, Miller LC. Health of children adopted from the former Soviet Union and Eastern Europe. Comparison with preadoptive medical records. JAMA. 1997;278:922-4.
22. Grönlund MA, Aring E, Hellström A, Landgren M, Strömblad K. Visual and ocular findings in children adopted from Eastern Europe. Br J Ophthalmol. 2004;88:1362-7.
23. Good WV, Ferriero DM, Golabi M, Kobori JA. Abnormalities of the visual system in infants exposed to cocaine. Ophthalmology. 1992;99:341-6.
24. Pueyo V, Guerri N, Oros D, Valle S, Tuquet H, González I, et al. Effects of smoking during pregnancy on the optic nerve neurodevelopment. Early Hum Dev. 2011;87:331-4.
25. Ashina H, Li XQ, Olsen EM, Skovgaard AM, Larsen M, Munch IC. Association of maternal smoking during pregnancy and birthweight with retinal nerve fiber layer thickness in children aged 11 or 12 years. The Copenhagen Child Cohort 2000 Eye Study. JAMA Ophthalmol. 2017;135:331-7.
26. Menezes C, Ribeiro I, Coelho P, Mateus C, Teixeira C. Pattern of retinal nerve fiber layer thickness loss in fetal alcohol syndrome: A spectral-domain optical coherence tomography analysis. Acta Med Port. 2016;29:254-60.
27. Rivkin MJ, Davis PE, Lemaster JL, Cabral HJ, Warfield SK, Mulkern RV, et al. Volumetric MRI study of brain in children

OFTAL-1384; No. of Pages 7

ARTICLE IN PRESS

ARCH SOC ESP OPTALMOL. 2018;xxx(xx):xxx-xxx

7

- with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana. *Pediatrics*. 2008;121:741-50.
28. Nguyen VT, Chong S, Tieng QM, Mardon K, Galloway GJ, Kurniawan ND. Radiological studies of fetal alcohol spectrum disorders in humans and animal models: An updated comprehensive review. *Magn Reson Imaging*. 2017;20:10-26.
 29. Elia N, Pueyo V, Altemir I, Oros D, Pablo LE. Normal reference ranges of optical coherence tomography parameters in childhood. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:665-70.
 30. Pueyo V, Pérez T, González I, Altemir I, Gimenez G, Prieto E, et al. retinal structure assessed by OCT as a biomarker of brain development in children born small for gestational age. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:1168-73.
 31. Klebanoff MA, Levine RJ, Morris CD, Hauth JC, Sibai BM, Ben Curet L, et al. Accuracy of self-reported cigarette smoking among pregnant women in the 1990s. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;15:140-3.

