

ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA[www.elsevier.es/oftalmologia](http://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](mailto: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  $\mu\text{m}$ ;  $P < .005$ ), as well as RNFL thinning in its four quadrants (superior RNFL: 97.5 vs. 127.5  $\mu\text{m}$ ;  $P < .005$ ; nasal RNFL: 61.5 vs. 72.3  $\mu\text{m}$ ;  $P < .005$ ; inferior RNFL: 99.8 vs. 128.6  $\mu\text{m}$ ;  $P < .005$ , temporal RNFL: 58.3 vs. 68.2  $\mu\text{m}$ ;  $P < .005$ ). 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 desarrollado<sup>1</sup>. La exposición prenatal a tabaco lidera las causas prevenibles de efectos adversos en el periodo neonatal en el mundo occidental<sup>2</sup>. En cuanto al síndrome alcohólico fetal, es la primera causa de retraso mental y alteraciones en el neurodesarrollo en nuestro mundo<sup>3</sup>. 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 embarazo<sup>4</sup>, y entre un 9,8 y un 40% —dependiendo del país estudiado— de mujeres consumen algo de alcohol estando embarazadas<sup>5</sup>. En torno a un 2,43% reconocen consumir cannabis en algún momento de la gestación, y un 1,6%, cocaína<sup>6</sup>.

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 funcional<sup>7</sup>. Una vez cesado el estímulo perjudicial, las consecuencias pueden mantenerse y manifestarse hasta en la vida adulta del individuo<sup>8</sup>. 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 fetal<sup>9-11</sup> 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 visual<sup>12</sup>.

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<sup>13,14</sup>.

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 ( $\pm 1$  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, estereoagudeza (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  $200 \times 200$  y Macular cube  $200 \times 200$ . El protocolo Optic disc cube analiza un área de  $6 \text{ mm}^2$  mediante una cuadrícula de 200 escáneres lineales horizontales. El algoritmo del software detecta automáticamente el centro del disco óptico del escáner volumétrico, calculando con un diámetro de  $3,46 \text{ mm}$  desde este centro, y calculando el espesor. El protocolo Macular cube  $200 \times 200$  lleva a cabo 6 escáneres radiales maculares consecutivos, de  $6 \text{ mm}$  de longitud, centrados en la fovea. 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 fovea. 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 ( $p=0,976$ ), 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,  $p<0,001$ ).

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 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 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 <sup>a</sup>
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	

<sup>a</sup> 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 <sup>2</sup> )	1,87	1,54	1,57	1,59	0,445	0,114	0,361	0,992
Área disco (mm <sup>2</sup> )	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<sup>15,16</sup>. Tanto los opiáceos<sup>11</sup> como el etanol<sup>10</sup> o los constituyentes del tabaco, como CO, plomo y nicotina<sup>9</sup>,

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<sup>17,18</sup>.

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<sup>19,20</sup>. En el caso de los niños cuyas madres consumían alcohol durante el embarazo, el abanico de manifestaciones es amplio. Albers et al.<sup>21</sup> describieron una mayor incidencia de hipoplasia de nervio óptico, y en el trabajo llevado a cabo por Grönlund et al.<sup>22</sup>, 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 persistente<sup>23</sup>. 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 fundoscópicas 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.<sup>24</sup> y posteriormente en el realizado por Ashina et al.<sup>25</sup> 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 que en los citados trabajos. Recientemente, Menezes et al.<sup>26</sup> 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<sup>27,28</sup> 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 edad<sup>29</sup>. Esta técnica de imagen ya ha sido utilizada para estudiar otras enfermedades neurodegenerativas, como la esclerosis múltiple o el Alzheimer<sup>13,14</sup>. Pueyo et al.<sup>30</sup> 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 nicotina<sup>31</sup>. 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, Pulicken 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, Strömmland 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. 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;14:351-9.
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, Strömmland 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, Koberi 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

- 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.