

---

C. López Ramón y Cajal  
R. Ocampo Martínez\*

## Respuesta de la pupila fetal en las anomalías del sistema nervioso

333

Unidad de Diagnóstico Prenatal.  
Servicio de Obstetricia y Ginecología.  
\*Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Xeral de Vigo. Pontevedra.

### *Pupil response in fetuses with nervous system anomalies*

#### Correspondencia:

Dr. C. López Ramón y Cajal.  
Unidad de Diagnóstico Prenatal. Hospital Xeral de Vigo.  
Pizarro, 22. 36204 Vigo. Pontevedra.  
Correo electrónico: clopezr@meditex.es

Fecha de recepción: 30/1/01  
Aceptado para su publicación: 7/5/01

C. López Ramón y Cajal, R. Ocampo Martínez. Respuesta de la  
pupila fetal en las anomalías del sistema nervioso. *Prog Obstet  
Ginecol* 2001;44:333-339.

#### RESUMEN

**Objetivo:** Estudiamos el estado pupilar basal y la respuesta de la pupila fetal al Doppler color (DC) en casos con malformaciones del sistema nervioso antes de las 23 semanas.

**Material y métodos:** Las pupilas de 12 fetos con alguna malformación del sistema nervioso fueron estudiadas mediante ultrasonidos entre las semanas 16 y 23 de gestación. Las áreas de las pupilas e iris en situación basal y posterior al estímulo DC fueron comparadas con los datos de normalidad previamente publicados.

**Resultados:** La gran mayoría de los fetos tenían alguno de los parámetros analizados anormales, sobre todo en el tipo de respuesta al DC y la cuantificación de ésta. Habitualmente las malformaciones del sistema nervioso presentan una respuesta inversa a la esperada y/o responden de forma exagerada.

**Conclusión:** Estos resultados permiten utilizar este tipo de test en el estudio fetal de alta resolución

que realizamos antes de las 22 semanas. Este reflejo fetal puede indicarnos el estado sináptico de una de las vías nerviosas fetales y el tono reflejo fetal.

#### PALABRAS CLAVE

Neurología fetal. Pupila fetal. Reflejo fetal. Malformaciones del sistema nervioso. Doppler color.

#### ABSTRACT

**Objective:** We study the pupillary area before and after Color Doppler (CD) stimulus in fetuses with nervous system malformations before 23rd weeks of gestation.

**Material and methods:** The pupils of 10 fetuses with nervous system malformations were studied between the 16th-23rd weeks using ultrasounds.

- 334 The pupillary areas before and after CD stimulation were compared with normal data previously published.

**Results:** The great majority of the fetuses have some data out of range in the relationship pupil/iris in basal conditions or after CD. Usually, we observed an atypical response and/or an exaggerated response (hyperreflexia).

**Conclusion:** These results allow increase the possibilities of this type of test about fetal study that we perform before the 22nd weeks of gestation. This test could be a type of test that shows the fetal synaptic status of a kind of nervous pathway and the reflexical status of the fetus.

#### KEY WORDS

Fetal neurology. Fetal pupil. Fetal reflexes. Nervous system malformations. Color Doppler.

#### INTRODUCCIÓN

Recientemente se ha descrito el estado pupilar a lo largo de la gestación y su respuesta al estímulo Doppler color (DC) en el polígono de Willis<sup>1,2</sup>. Esta respuesta pupilar al DC ha permitido diferenciar tres tipos de fases evolutivas: estadio I o de midriasis basal, antes de las 18 semanas, con una tendencia hacia una miosis como respuesta al DC; estadio II o intermedio, con una respuesta variable, y estadio III, a partir de las 19 o 20 semanas, con una miosis basal y donde la respuesta al DC es siempre una pupilo-dilatación.

El objetivo de este artículo es analizar el estado basal de la pupila fetal en algunas malformaciones del sistema nervioso y su respuesta al DC. El resultado de esta valoración permitirá configurar este test como una prueba neurológica fetal.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron las pupilas de 12 fetos con malformaciones del sistema nervioso antes de las 23 semanas (tabla 1). Todos los casos fueron examinados

por el mismo explorador en la Unidad de Diagnóstico Prenatal del Hospital Xeral de Vigo. Los sistemas de ultrasonidos utilizados fueron un Acuson xp/4 adv con una sonda abdominal C3 y un Acuson Aspen Imagegate con una sonda abdominal 4C1 (Acuson, Mountain View, CA, EE.UU.). El poder del DC siempre se usó con el filtro de estudios fetales. El procedimiento de la exploración pupilar y los datos basales y posteriores al estímulo DC han sido previamente publicados por el autor<sup>1,2</sup>. En una visión frontal de la cara fetal se seleccionaba la órbita fetal mediante el sistema de visualización de resolución mejorada (RES) del ecógrafo: entre los músculos oculares aparecían las imágenes del iris y de la pupila. El estímulo del DC se realizaba instantes después visualizando el polígono de Willis mediante el DC durante 10 a 15 s e inmediatamente se exploraba la misma pupila fetal. Los fotogramas eran digitalizados mediante una tarjeta Targa plus (Truevision) o en el propio sistema Aspen. Las imágenes se procesaban mediante el software Image Tool for Windows (v1.27 University of Texas Health Science Center in San Antonio)<sup>3</sup>.

Se midieron las áreas de la pupila e iris antes (condiciones basales) y después del estímulo DC. También se analizaron las relaciones área pupila/área iris basal, área pupila/área iris post-DC y área pupilar basal/área pupilar post-DC. Diseñamos el denominado coeficiente de variación de la respuesta (de incremento o descenso) del área pupilar después del DC con relación a la situación basal. Para esta relación usamos la fórmula:

$$\frac{(\text{área pupilar post-DC} - \text{área pupilar basal}) \times 100}{\text{área pupilar basal}}$$

Todos los pacientes solicitaron una interrupción voluntaria de la gestación según la actual legislación vigente en España.

#### RESULTADOS

Las áreas analizadas y los tipos de malformaciones se exponen en la tabla 1. Nueve de los 12 casos tenían un tamaño basal anormal de la pupila fetal. En todos los casos el tipo de respuesta era patológico, ya fuera por presentarse una reacción inversa a la normal y/o por observarse una respuesta

Tabla 1 Áreas analizadas y tipos de malformaciones

N	EG	Malformación	Pupila	Basal		Post-Doppler color			Tipo de respuesta	CV%	Pupila basal/post-DC
				Iris	Pupila/iris	Pupila	Iris	Pupila/iris			
1	16,3	H	0,71*	5,43	0,13	0,69	4,56*	0,15	My**	15,72*	1,03
2	17	HV, H	1,16*	6,19	0,19	0,87	4,17*	0,21	Mi	59,56*	1,97
						0,59	6,07	0,10		-48,13*	
						0,53	10,2*	0,05		-72,27*	
3	17,1	EBA, H, ACh	2,02*	6,36	0,32*	0,31*	7,2	0,04*	Mi	-48,13*	1,97
4	17,5	A	0,53*	5,35	0,10*	0,25*	6,32	0,04*	Mi	-87,76*	8,00*
			2*	6,19	0,32*						
5	18	EBQ, ACh	1,34*	9,37	0,14*	2,13*	11,03	0,19*	My**	35,03	0,63
6	18	EBA, ACh	2,59*	10,93	0,24*	1,04	10,53	0,09*	Mi**	-60,21*	2,49*
7	19	EBA, ACh	1	10,07	0,10	0,38*	9,98	0,04*	Mi**	-63,66*	2,63*
8	19	EBQ, ACh	2,84*	10,93	0,26*	0,36*	8,09*	0,04*	Mi**	-86,12*	7,89*
9	20,2	ACC, DW	0,83	11,69	0,07	2,96*	10,09	0,29*	My	313,18*	0,28
10	20,6	E	0,7	8,6	0,08	0,44*	8,69*	0,05*	Mi, My**	-33,16*	1,59*
						1,57*	10,65*	0,18*		121,96	
						4,26*	12,37	0,34*		613*	
11	22	ACC, DW	0,56	11,6	0,05	3,19*	10,68*	0,30*	My	10,04*	0,13*
12	23,4	H	2,88*	10,58*	0,27*	0,88*		0,08*	My, Mi**	-69,73*	0,90*

H: hidrocefalia; HV: hemorragia ventricular; A: anencefalia; ACC: agenesia de cuerpo calloso; ACh: Arnold Chiari; DW: Dandy-Walker; EBQ: espina bífida quística; EBA: espina bífida abierta; E: encefalocele; N: número de caso; EG: edad gestacional; My: midriasis; Mi: miosis; CV%: coeficiente de variación (área pupilar post-Doppler color - área pupilar basal)  $\times$  100/área pupilar basal.

\*Parámetros fuera del rango normal; \*\*tipo de respuesta inversa a la esperada.

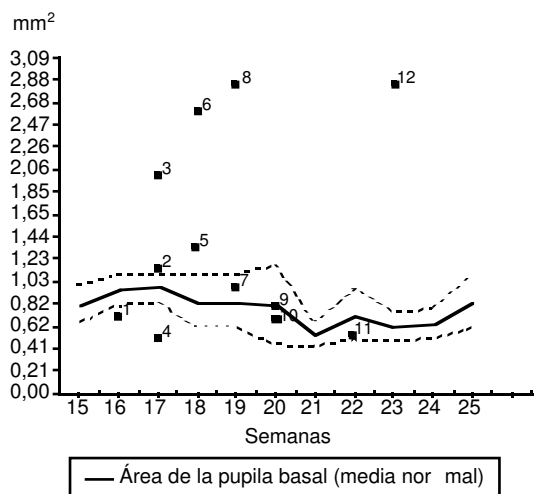
exagerada. Las áreas pupilares basales y post-DC se presentan en las figuras 1 y 2, y las relaciones aparecen en las figuras 3-6.

El caso número 4 (fig. 7) correspondía a un embarazo gemelar en el que uno de los fetos era anencéfalo y el otro normal. La respuesta pupilar del feto malformado fue patológica en todos los parámetros, a diferencia del feto sano, cuya respuesta era absolutamente normal. En los casos de hidrocefalia también el resultado fue anormal, sobre todo en el caso número 12, explorado en la semana 23, donde todos los parámetros estaban fuera del rango de la normalidad (fig. 8). La calidad y tipo de respuesta, es decir, la funcionalidad del reflejo, se objetiva fundamentalmente con el coeficiente de variación, con el tipo de respuesta y con la relación pupilar basal y posterior al DC. En los casos de espina bífida, esta relación puede indicarnos el compromiso troncoencefálico por la presión en el agujero occipital. En los casos de espina bífida abierta (casos 6 y 7) y en el caso 8 (espina bífida quística con importante enclavamiento troncoencefálico) (fig. 9), estos tres parámetros son anormales, a diferencia

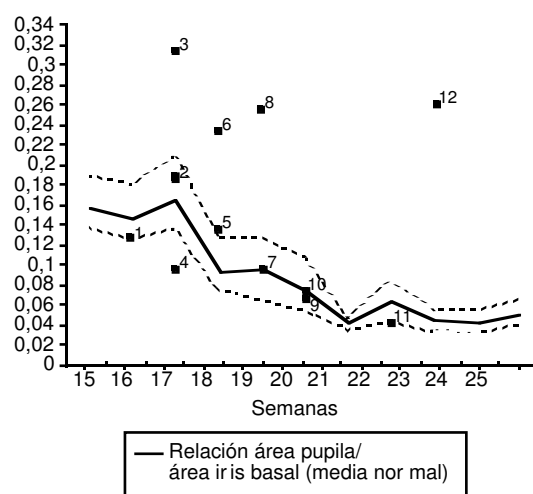
del caso 4, donde el enclavamiento era menor y el coeficiente de variación y relación pupilar basal/post-DC fueron normales. En el caso 3, aunque se mantenga una relación pupilar basal/post-DC dentro de la normalidad, se consigue con unos parámetros basales y post-DC patológicos; el coeficiente de variación reflejaba esta anormal situación. En este estadio tan temprano, ambos estados pupilares son extremadamente anormales, sobre todo en la exploración basal. En el caso número 11, que presentaba una intensa hiperreflexia fetal, se objetivaba una importante midriasis post-DC. Este hecho asociaba la respuesta pupilar con el tono reflejo fetal de una manera concluyente.

## DISCUSIÓN

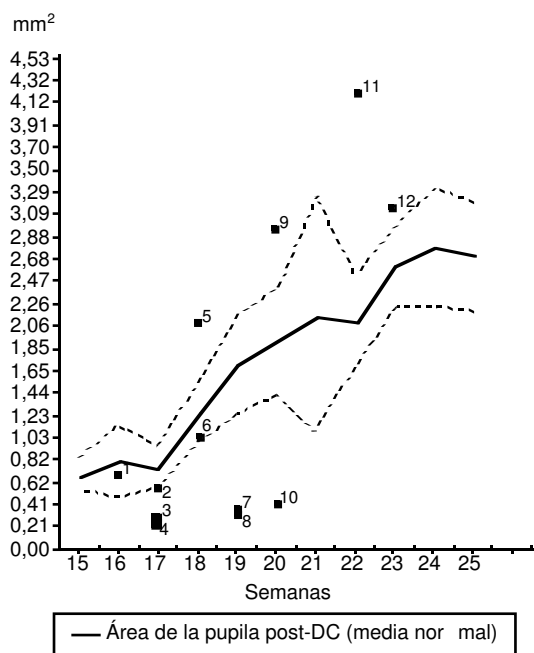
El test de respuesta fetal pretende investigar la actividad pupilar en determinados procesos fetales y ante determinados estímulos. Este reflejo fetal puede tener un interesante valor como marcador fetal de una disfunción neurológica y como test del estado



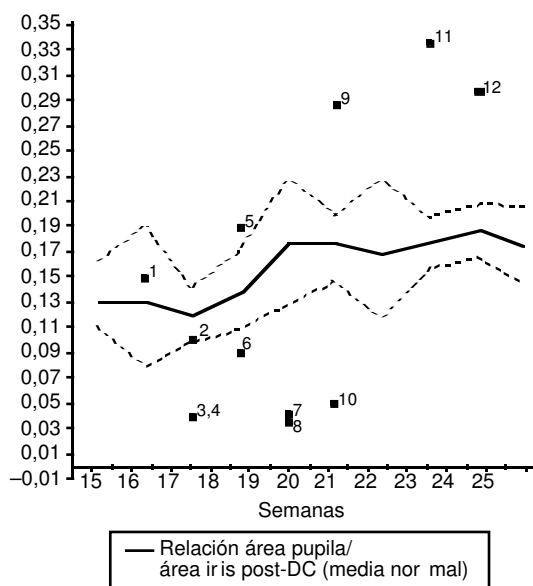
**Figura 1.** Área pupilar basal entre las 15 y 22 semanas. Media aritmética: línea continua;  $\pm 2$  error estándar: líneas entrecortadas. Marcadores rectangulares: número de caso.



**Figura 3.** Relación área pupilar/área iris basal entre las 15 y 22 semanas. Media aritmética: línea continua;  $\pm 2$  error estándar: líneas entrecortadas. Marcadores rectangulares: número de caso.



**Figura 2.** Área pupilar posterior al DC entre las 15 y 22 semanas. Media aritmética: línea continua;  $\pm 2$  error estándar: líneas entrecortadas. Marcadores rectangulares: número de caso.

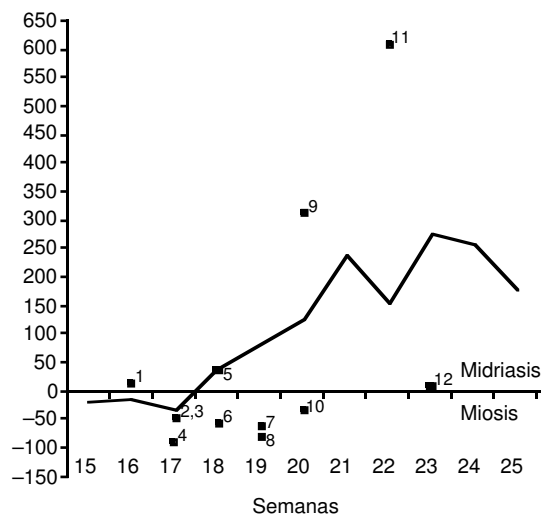


**Figura 4.** Relación área pupilar/área iris posterior al DC entre las 15 y 22 semanas. Media aritmética: línea continua;  $\pm 2$  error estándar: líneas entrecortadas. Marcadores rectangulares: número de caso.

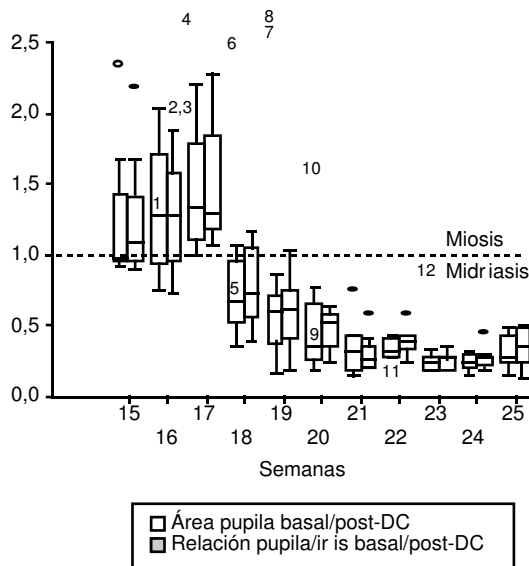
evolutivo sináptico de las vías nerviosas visuales en los fetos humanos.

En el ser humano, las vías efectoras de la constricción y dilatación pupilar presentan una actividad

refleja constante (a la luz, durante la acomodación, etc.), pero se encuentran bajo el control de vías nerviosas superiores que parten del córtex occipital y del córtex frontal, respectivamente<sup>4</sup>. La dilatación

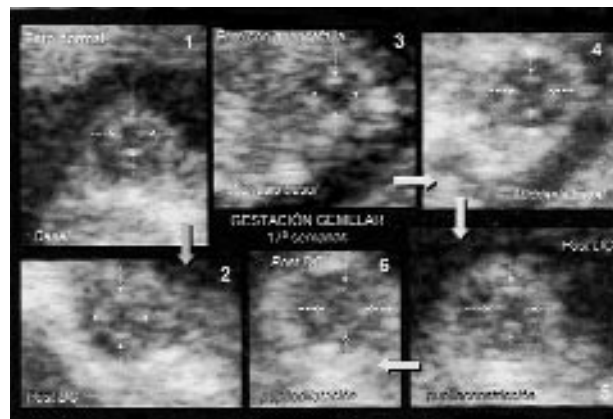


**Figura 5.** Porcentaje de variación en la respuesta (coeficiente de variación). La línea continua muestra la variación máxima de la media en la normalidad hacia la pupiloconstricción (antes de las 18 semanas) o hacia la pupilodilatación (después de las 19 semanas). Marcadores rectangulares: número de caso.

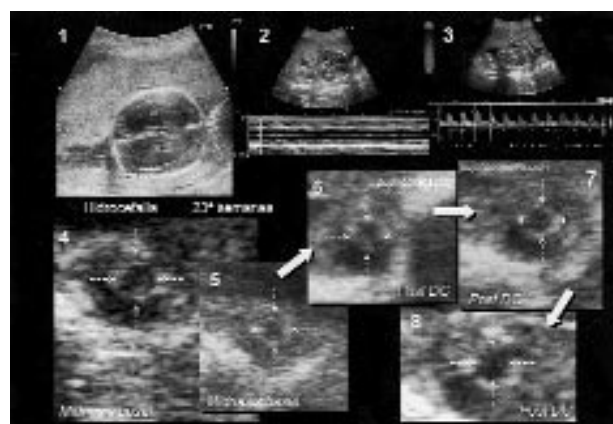


**Figura 6.** Relaciones del área pupilar basal y post-DC y pupila/iris basal y post-DC. Los casos aparecen referenciados con el número de caso.

pupilar se puede producir por estímulo nervioso o por inhibición del tono simpático. Este control superior se manifiesta con dilataciones pupilares acompañantes a situaciones de atención, alerta, diferentes tareas mentales, etc.<sup>4</sup>. La actividad pupilar re-



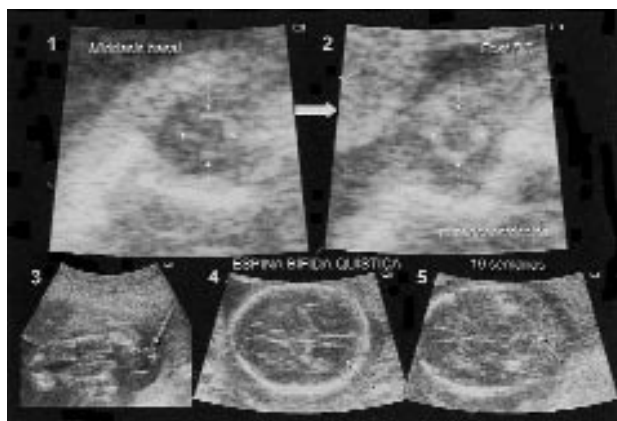
**Figura 7.** Gestación gemelar con un feto anencéfalo. Las flechas engloban el iris y pupila. (1) Pupila basal en el feto normal (dentro de la normalidad). (2) Pupila posterior DC en el feto normal (dentro de la normalidad). (3 y 4) Pupila basal en el feto anencéfalo en dos instantes inmediatos. (5 y 6) Pupila posterior al DC, en dos instantes inmediatos, del feto anencéfalo.



**Figura 8.** (1) Feto con grave hidrocefalia. Imagen transversal de los ventrículos laterales muy dilatados (VL) y con gran atrofia de parénquima cerebral. (2) Movilidad de la línea media registrada por modo TM que refleja la atrofia parenquimatosa. (3) Doppler pulsado de la arteria cerebral media con muy baja resistencia para la edad gestacional. (4 y 5) Midriasis basal. El iris-pupila se encuentra señalizado por las flechas. (6) Pupilodilatación post-DC. (7) Inmediatamente pasa a una pupiloconstricción que incluso llega a ser mayor (8) instantes después. Existe una distonía pupilar.

fleja durante la vida fetal es de menor importancia, por lo que las funciones pupilares de origen superior podrán manifestarse de una forma más libre y de manera casi constante.

El hecho de observar una actividad muy limitada

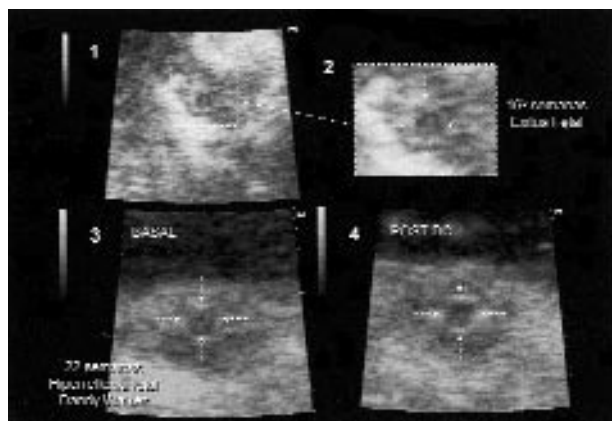


**Figura 9.** (1) Midriasis basal. (2) constricción pupilar post-DC. (3) Visión transversal de la espina bífida cerrada a nivel lumbosacro. (4) Componente hidrocefálico. (5) Arnold-Chiari acompañante.

y unos datos notablemente patológicos en el feto con anencefalia apunta a la tesis referida de que en la regulación de la actividad pupilar intraútero participan los centros superiores anteriormente señalados. En este caso, el control pupilar estaría relacionado con la fisiología de estructuras nerviosas inferiores (troncoencéfalo) y se manifestaría con una evidente disfunción. El caso número 12, con una importante hidrocefalia y atrofia parenquimatosa, vuelve a representar una actividad pupilar anormal sometida al control troncoencefálico y libre del control de estructuras superiores.

Un caso muy interesante es el número 11. El feto presentaba una exagerada hiperreflexia que se manifestaba por una acentuada flexión forzada y mantenida de las extremidades superiores, flexión máxima de las muñecas, una extensión forzada de las manos, una extensión forzada y permanente de las extremidades inferiores y una flexión exagerada de los pies. Este feto presentaba una respuesta pupilar desproporcionada (hiperreflexia), por lo que este caso traducía una íntima relación entre el tono neurológico fetal y el tono pupilar fetal.

Las vías visuales<sup>5</sup> parten de la reunión de los axones de las células ganglionares de la retina. A través del disco óptico penetran en la esclera constituyendo el nervio óptico con alrededor de 1.000.000 de axones. Ambos nervios ópticos entran en la cavidad craneal a través de los forámenes ópticos para coincidir en el quiasma óptico, donde presentan un cru-



**Figura 10.** (1) Midriasis parálitica en un exitus fetal en la semana 165. (2) Ampliación del iris/pupila fetal. (3) Semana 22. Gestación gemelar: estudio basal del feto con hiperreflexia, Dandy-Walker y agenesia de cuerpo calloso. (4) Respuesta exagerada pupilar al DC: marcada pupilodilatación (hiperreflexia).

ce parcial de fibras. Las fibras resultantes constituyen los tractos ópticos derecho e izquierdo que terminan por realizar sinapsis en su correspondiente núcleo geniculado lateral (NGL). Los axones de estos núcleos neuronales (tracto geniculocalcarino o radiación óptica) se proyectan sobre el córtex visual en el lóbulo occipital y, en menor medida, en los lóbulos temporal y parietal. El desarrollo prenatal del NGL marca importantes conceptos en la valoración de la funcionalidad neurológica prenatal. El primer contacto sináptico se ha encontrado en las semanas 13 a 14 de gestación<sup>6</sup>. Conforme avanza la gestación, la actividad sináptica progresa adquiriendo los contactos sinápticos más complejos en las semanas 20 a 21<sup>7</sup>. Las sinapsis excitadoras aparecen más temprano que las inhibitorias, y la formación de los haces retino-NGL precede a la de los córtico-NGL (13-14 semanas y 17-18 semanas, respectivamente). Las terminales retinianas dominan en los estadios iniciales, y en las fases prenatales posteriores predominan las terminales corticales<sup>7</sup>. Por otro lado, la densidad sináptica en el NGL se incrementa a lo largo de la gestación con una actividad metabólica más significativa en el período entre las 15 y 20 semanas y fundamentalmente entre las 16-18 semanas (período crítico)<sup>7</sup>. Estos interesantes cambios en el desarrollo del NGL presentan fases similares a las observadas en los estadios descritos en la funcionalidad pupilar

fetal. Los estadios del NGL marcan un período crítico alrededor de la semana 20 como acontece en la respuesta pupilar fetal. A partir de este momento, comienza la influencia del córtex sobre las vías ópticas (anteriormente el dominio era retiniano). Por esta razón, la funcionalidad pupilar inicial probablemente dependa de la actividad ocular o troncoencefálica, y a partir de la semana 19-20 (estadio III de respuesta fetal) estaría relacionada con un control superior, como parece desprenderse de los resultados en estos fetos neurológicamente mal desarrollados.

En la figura 10 se presenta una exploración pupilar en un feto muerto en la semana 16 de gestación<sup>5</sup>. La exploración detectó una midriasis paralítica sin prácticamente la presencia de iris. En vista de todos estos hechos, se puede pensar que una tendencia a una dilatación pupilar basal exagerada y a

una distonía en la respuesta puede ponernos en alerta frente a un problema neurológico fetal que requerirá un estudio detallado morfofuncional de alta resolución.

El test pupilar diferencia a los fetos según el tipo de respuesta patológica: hiperreflexia, hiporreflexia, arreflexia y aquellos cuya respuesta es inversa. El momento de la respuesta patológica marca el límite de la anomalía en el desarrollo donde puede existir una alteración en la interconexión sináptica. En resumen, la respuesta de la pupila fetal al DC se puede utilizar en la exploración fetal de alta resolución en gestaciones de alrededor de las 20-22 semanas. Una tendencia a una dilatación pupilar, una respuesta exagerada, una falta de respuesta o una reacción inversa son datos que obligarán a un estudio anatómico fetal detallado.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. López Ramón y Cajal C. Response of the human fetal pupil to color Doppler: a sign of cognitive function? *Prenat and Neonat Med* 1998; 3: 580-587.
2. López Ramón y Cajal C. Evolución de los perímetros del iris y de la pupila fetal durante la gestación. *Prog Obstet Ginecol* 2000; 43: 237-244.
3. Image Tool for Windows v1.27 de Uthscsa (University of Texas Health Science Center in San Antonio). Available from: URL: <http://ddsdx.uthscsa.edu/dig/itdesc.html>
4. Appenzeller O, Oribe E. The autonomic nervous system. An introduction to basic and clinical concepts (5.ª ed.). Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1997.
5. Afifi AK, Bergman RA. Functional neuroanatomy. Test and atlas. Nueva York: Mc-Graw-Hill. Health professions Divisions, 1998.
6. Vidyasagar TR. Contribution of inhibitory mechanism to the orientation sensitivity of cat LGN neurons. *Expl Brain Res* 1984; 55: 192-195.
7. Khan AA, Wahwa S, Bijlani V. Development of human lateral neiculate nucleus: an electron microscopic study. *Int J Devl Neuroscience* 1994; 12: 661-672.