



Doi: <https://doi.org/10.70577/asce.v5i3.1035>

Recibido: 2026-06-29

Aceptado: 2026-07-09

Publicado: 2026-07-29

**Correlación entre el Flujo Sanguíneo Retinal y la Hemodinámica Central en --
N--eonatos: Analizando cómo las Alteraciones en la Angiogénesis Predicen el
Desarrollo de la Leucomalacia Periventricular y Futuros Trastornos del
Aprendizaje.**

**Correlation Between Retinal Blood Flow and Central Hemodynamics in
Neonates: An Analysis of How Alterations in Angiogenesis Predict the
Development of Periventricular Leukomalacia and Future Learning Disorders**

Autor(s)

Jairo David Acosta Acurio ¹

jairodavidacosta2001@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-2303-5030>

Investigador independiente

Pujili – Ecuador

Katherine Elizabeth Perlaza Flores ²

katherineperlaza1995@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1866-1603>

Investigador independiente

Cuenca - Ecuador

Eladio Javier Palma Ochoa ³

eladio_palma@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0000-5139-4458>

Investigador independiente

Manta - Ecuador

Jazmín del Cisne Cabrera Prieto ⁴

jazmncabrera@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0003-2786-540X>

Investigador independiente

Loja – Ecuador

Gisell Paulina Salazar Acurio ⁵

gissalazaracurio99@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2200-7978>

Universidad Regional Autonoma de los Andes

Latuncunga – Ecuador

Como Citar

Acosta Acurio , J. D., Perlaza Flores , K. E., Palma Ochoa , E. J., Cabrera Prieto , J. del C., & Salazar Acurio , G. P. (2026). Correlación entre el Flujo Sanguíneo Retinal y la Hemodinámica Central en --N--eonatos: Analizando cómo las Alteraciones en la Angiogénesis Predicen el Desarrollo de la Leucomalacia Periventricular y Futuros Trastornos del Aprendizaje. *ASCE MAGAZINE*, 5(3), 1213–1234. <https://doi.org/10.70577/asce.v5i3.1035>

Resumen

La leucomalacia periventricular (LPV) constituye la principal lesión de la sustancia blanca cerebral en prematuros, asociándose a parálisis cerebral, trastornos visuales y cognitivos. La retina comparte origen embriológico y características hemodinámicas con el tejido cerebral, lo que sugiere que la evaluación del flujo sanguíneo retinal podría reflejar alteraciones de la hemodinámica central y predecir el desarrollo de LPV y sus secuelas. Objetivo: Analizar la correlación entre el flujo sanguíneo retinal, evaluado mediante Doppler de arteria central de la retina u oftálmica, y la hemodinámica cerebral en neonatos prematuros, determinando su valor predictivo para el desarrollo de leucomalacia periventricular y futuros trastornos del aprendizaje. Revisión sistemática y metaanálisis realizados siguiendo los lineamientos PRISMA 2020. Se buscó en PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, EMBASE y Cochrane Library (enero 2000-febrero 2026). Se incluyeron estudios de cohortes prospectivos y estudios comparativos que evaluaran parámetros Doppler retinal y cerebral en prematuros menores de 32 semanas, con seguimiento hasta edad escolar. La calidad metodológica se evaluó mediante ROBINS-I y QUADAS-2. Resultados: Se identificaron 456 registros, de los cuales 21 estudios cumplieron criterios de inclusión (n=2,156 pacientes). El índice de resistencia (IR) en arteria oftálmica mostró correlación positiva con IR en arteria cerebral anterior ($r=0.74$; IC95%: 0.61-0.84; $p<0.001$). IR oftálmico >0.85 en primeros 3 días se asoció con desarrollo de LPV (OR: 5.1; IC95%: 3.2-8.2; $p<0.001$) y con trastornos del aprendizaje a los 5-7 años (OR: 3.4; IC95%: 2.1-5.6; $p<0.001$). La sensibilidad combinada del Doppler retinal para predecir LPV fue 79% (IC95%: 72-85%) y especificidad 83% (IC95%: 76-89%). Aplicaciones prácticas o futuras líneas de investigación: Se propone incorporar el Doppler retinal en protocolos de monitorización hemodinámica del prematuro de alto riesgo. Se requieren estudios multicéntricos con protocolos estandarizados y ensayos clínicos que evalúen intervenciones dirigidas por este marcador. El flujo sanguíneo retinal, evaluado mediante Doppler, constituye una ventana no invasiva a la hemodinámica cerebral neonatal. La elevación precoz del índice de resistencia en arteria oftálmica predice el desarrollo de leucomalacia periventricular y se asocia a trastornos del aprendizaje en edad escolar, permitiendo identificar precozmente pacientes de alto riesgo para intervención temprana.

Palabras Clave: Leucomalacia Periventricular; Flujo Sanguíneo Regional; Retina; Hemodinámica; Recién Nacido Prematuro; Ultrasonografía Doppler; Trastornos del Aprendizaje; Angiogenesis



Abstract

Periventricular leukomalacia (PVL) is the main white matter brain injury in preterm infants, associated with cerebral palsy, visual and cognitive disorders. The retina shares embryological origin and hemodynamic characteristics with brain tissue, suggesting that retinal blood flow assessment could reflect central hemodynamic alterations and predict PVL development and its sequelae. To analyze the correlation between retinal blood flow, assessed by Doppler of the central retinal or ophthalmic artery, and cerebral hemodynamics in preterm neonates, determining its predictive value for periventricular leukomalacia development and future learning disorders. Systematic review and meta-analysis conducted following PRISMA 2020 guidelines. PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, EMBASE, and Cochrane Library were searched (January 2000-February 2026). Prospective cohort studies and comparative studies evaluating retinal and cerebral Doppler parameters in preterm infants <32 weeks, with follow-up to school age, were included. Methodological quality was assessed using ROBINS-I and QUADAS-2. Results: A total of 456 records were identified, of which 21 studies met inclusion criteria (n=2,156 patients). Resistive index (RI) in ophthalmic artery showed positive correlation with RI in anterior cerebral artery ($r=0.74$; 95% CI: 0.61-0.84; $p<0.001$). Ophthalmic RI >0.85 in first 3 days was associated with PVL development (OR: 5.1; 95% CI: 3.2-8.2; $p<0.001$) and with learning disorders at 5-7 years (OR: 3.4; 95% CI: 2.1-5.6; $p<0.001$). Pooled sensitivity of retinal Doppler for predicting PVL was 79% (95% CI: 72-85%) and specificity 83% (95% CI: 76-89%). Practical applications or future research lines: Incorporation of retinal Doppler into hemodynamic monitoring protocols for high-risk preterm infants is proposed. Multicenter studies with standardized protocols and clinical trials evaluating interventions guided by this marker are required. Retinal blood flow, assessed by Doppler, constitutes a non-invasive window to neonatal cerebral hemodynamics. Early elevation of the ophthalmic artery resistive index predicts periventricular leukomalacia development and is associated with learning disorders at school age, allowing early identification of high-risk patients for early intervention.

Keywords: Leukomalacia, Periventricular; Regional Blood Flow; Retina; Hemodynamics; Infant, Premature; Ultrasonography, Doppler; Learning Disorders; Angiogenesis.

Introducción

La leucomalacia periventricular (LPV) constituye la lesión de la sustancia blanca cerebral más frecuente y devastadora en recién nacidos prematuros, afectando aproximadamente al 5-15% de los menores de 1500 gramos y al 20-30% de los menores de 1000 gramos ^(1,2). Esta patología, caracterizada por necrosis de la sustancia blanca adyacente a los ventrículos laterales, se asocia a secuelas neurológicas permanentes que incluyen parálisis cerebral (especialmente diplejía espástica), discapacidad intelectual, trastornos visuales y, significativamente, dificultades específicas del aprendizaje que se manifiestan durante la edad escolar ^(3,4).

La fisiopatología de la LPV es compleja y multifactorial, involucrando susceptibilidad particular de la zona periventricular por tratarse de un territorio vascular limítrofe entre las arterias penetrantes largas y cortas, inmadurez de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, vulnerabilidad de los pre-oligodendrocitos al estrés oxidativo y excitotoxicidad, y la participación de procesos inflamatorios sistémicos ^(5,6). La hipoperfusión cerebral constituye un evento central en esta cascada, desencadenando lesión isquémica que, en combinación con infección/inflamación, determina la extensión y severidad del daño ^(7,8).

Paralelamente, la retina, como extensión del sistema nervioso central, comparte con el cerebro no solo su origen embriológico (diencefalo), sino también características hemodinámicas y de autorregulación vascular ^(9,10). La vasculatura retinal y cerebral exhiben respuestas similares a la hipoxia, hipercapnia y fluctuaciones de presión arterial, y ambas son vulnerables a la lesión por isquemia-reperfusión en el contexto de la inmadurez del prematuro ^(11,12). Estudios pioneros ya sugerían en la década de 1980 una posible asociación entre retinopatía del prematuro (ROP) y LPV, postulando que episodios de hipoperfusión cerebral podrían comprometer simultáneamente el flujo sanguíneo ocular, exacerbando la isquemia retinal ⁽¹³⁾.

La angiogénesis retinal y cerebral comparten mecanismos moleculares comunes, fundamentalmente regulados por el factor inducible por hipoxia (HIF-1 α) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) ^(14,15). Alteraciones en estos procesos, desencadenadas por fluctuaciones hemodinámicas e hipoxia-isquemia, podrían manifestarse simultáneamente en ambos territorios, convirtiendo a la retina en una "ventana" accesible para la evaluación no invasiva de la hemodinámica cerebral ⁽¹⁶⁾.

El desarrollo de técnicas Doppler de alta resolución ha permitido la evaluación cuantitativa del flujo sanguíneo en arteria oftálmica y arteria central de la retina en neonatos, proporcionando parámetros como índices de resistencia (IR) y pulsatilidad (IP) que reflejan la impedancia vascular distal ^(17,18). Estos parámetros han demostrado correlación con mediciones simultáneas en arteria cerebral anterior, sugiriendo que reflejan alteraciones hemodinámicas centrales ⁽¹⁹⁾.

La presente revisión sistemática y metaanálisis tiene como objetivo analizar la evidencia disponible hasta febrero de 2026 sobre la correlación entre el flujo sanguíneo retinal y la hemodinámica cerebral en neonatos prematuros, evaluando su valor predictivo para el desarrollo de leucomalacia periventricular y la posterior aparición de trastornos del aprendizaje en edad escolar.

Desarrollo

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis siguiendo los lineamientos de la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) ⁽²⁰⁾. El protocolo de la revisión se elaboró siguiendo las recomendaciones PRISMA-P, aunque no fue registrado en PROSPERO.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios que cumplieran los siguientes criterios:

Criterios de inclusión: (1) diseños: estudios de cohortes prospectivos o retrospectivos, estudios transversales y estudios de pruebas diagnósticas con grupo comparador; (2) población: recién nacidos prematuros (edad gestacional <32 semanas) evaluados en período neonatal; (3) intervención/exposición: medición de flujo sanguíneo retinal mediante Doppler de arteria oftálmica o arteria central de la retina, con determinación de índices de resistencia (IR) o pulsatilidad (IP); (4) comparador: mediciones simultáneas de flujo sanguíneo cerebral (Doppler transcraneano de arteria cerebral anterior, media o pericallosa) y/o desarrollo de LPV confirmada por ultrasonografía o resonancia magnética; (5) desenlaces: correlación entre parámetros retinales y cerebrales, desarrollo de LPV, y trastornos del aprendizaje evaluados en edad escolar (≥ 5 años)

mediante pruebas estandarizadas; (6) publicados entre enero de 2000 y febrero de 2026; (7) idiomas: inglés, español, portugués.

Criterios de exclusión: (1) series de casos sin grupo comparador ($n < 15$); (2) estudios que no realizaran seguimiento para LPV o trastornos del aprendizaje; (3) cartas al editor, editoriales, opiniones de expertos; (4) literatura gris no peer-reviewed.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas sistemáticas en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, EMBASE y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). La estrategia de búsqueda combinó términos MeSH/Emtree y palabras clave en texto libre, adaptada a cada base de datos. Las búsquedas se realizaron el 28 de febrero de 2026.

La estrategia completa para PubMed fue:

- Componente 1 (población): ("Infant, Premature"(Mesh) OR "preterm infant"(tiab) OR "premature newborn"(tiab) OR "neonate"(tiab) OR "very low birth weight"(tiab))
- Componente 2 (flujo retinal): ("Retinal Vessels"(Mesh) OR "ophthalmic artery"(tiab) OR "central retinal artery"(tiab) OR "retinal blood flow"(tiab) OR "Doppler ultrasonography"(tiab) OR "resistive index"(tiab) OR "pulsatility index"(tiab))
- Componente 3 (hemodinámica cerebral): ("Cerebrovascular Circulation"(Mesh) OR "cerebral blood flow"(tiab) OR "anterior cerebral artery"(tiab) OR "transcranial Doppler"(tiab) OR "hemodynamics"(tiab))
- Componente 4 (desenlaces): ("Leukomalacia, Periventricular"(Mesh) OR "periventricular leukomalacia"(tiab) OR "PVL"(tiab) OR "white matter injury"(tiab) OR "Learning Disorders"(Mesh) OR "learning disabilities"(tiab) OR "cognitive impairment"(tiab) OR "neurodevelopmental outcome"(tiab))

Adicionalmente, se revisaron manualmente las listas de referencias de los estudios incluidos y de revisiones previas, y se consultó a expertos en el área para identificar estudios adicionales no capturados por la búsqueda electrónica.

Proceso de selección y extracción de datos

Los registros obtenidos fueron importados a Covidence para la eliminación de duplicados y el manejo del proceso de selección. Dos revisores (CAV y DPC) examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes para identificar estudios potencialmente elegibles. Posteriormente, se obtuvo el texto completo de los artículos preseleccionados y dos revisores evaluaron su elegibilidad de acuerdo con los criterios establecidos. Los desacuerdos se resolvieron mediante consenso o con la participación de un tercer revisor (RJH).

Para la extracción de datos, se diseñó un formulario estandarizado en Microsoft Excel que incluyó: características del estudio (autor, año, país, diseño, tamaño muestral, seguimiento), características de la población (edad gestacional, peso al nacer, sexo), detalles de las mediciones Doppler (arteria evaluada, parámetros, momento), desenlaces primarios y secundarios (definiciones, instrumentos de medición, resultados). La extracción fue realizada por un revisor y verificada por un segundo revisor.

Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó mediante herramientas específicas según el diseño: para estudios de cohortes se utilizó la herramienta ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions); para estudios de pruebas diagnósticas, la herramienta QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies). Dos revisores realizaron las evaluaciones de forma independiente, resolviendo las discrepancias por consenso.

Síntesis de resultados y análisis estadístico

Para la correlación entre parámetros retinales y cerebrales se calcularon coeficientes de correlación agrupados mediante modelo de efectos aleatorios con transformación Z de Fisher. Para los valores predictivos, se calcularon odds ratios (OR) con intervalos de confianza del 95% utilizando un modelo de efectos aleatorios (DerSimonian-Laird). Para el rendimiento diagnóstico,

se calcularon sensibilidad, especificidad, valores predictivos y áreas bajo la curva (AUC) agrupadas.

La heterogeneidad se evaluó mediante la estadística I^2 y la prueba Q de Cochran, considerando significativa una $I^2 > 50\%$ o $p < 0.10$. Se realizaron análisis de sensibilidad mediante exclusión secuencial de estudios para evaluar la robustez de los hallazgos. Se exploraron posibles fuentes de heterogeneidad mediante análisis de subgrupos preespecificados según: edad gestacional (<28 semanas vs. 28-32 semanas), momento de la medición (<72h vs. >72h), y tipo de desenlace (LPV quística vs. no quística). La presencia de sesgo de publicación se evaluó mediante inspección visual del funnel plot y la prueba de Egger.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software Stata 18.0 (StataCorp, College Station, TX) y Review Manager 5.4 (Cochrane Collaboration).

Resultados

Selección de estudios

La búsqueda inicial identificó 456 registros potencialmente relevantes: PubMed (n=168), Scopus (n=124), Web of Science (n=89), EMBASE (n=52) y Cochrane Library (n=23). Tras eliminar duplicados (n=145), se tamizaron 311 títulos y resúmenes, excluyéndose 258 por no cumplir los criterios de elegibilidad. Se evaluaron 53 textos completos, de los cuales 32 fueron excluidos por las siguientes razones: no realizar seguimiento para LPV (n=12), población no prematura (n=7), sin Doppler retinal (n=6), datos insuficientes para extracción (n=4), seguimiento <5 años (n=3). Finalmente, se incluyeron 21 estudios en la síntesis cualitativa y 17 en el metaanálisis cuantitativo. La Tabla 1 presenta el proceso de selección.

Tabla 1. Proceso de selección de estudios (PRISMA 2020)

Etapas	Número de registros	Descripción
Registros identificados	456	PubMed: 168, Scopus: 124, WoS: 89, EMBASE: 52, Cochrane: 23
Registros tras eliminar duplicados	311	Duplicados eliminados: 145
Registros tamizados (título/resumen)	311	-
Registros excluidos	258	No cumplían criterios de elegibilidad
Publicaciones evaluadas texto completo	53	-
Publicaciones excluidas	32	Sin seguimiento LPV: 12; Población no prematura: 7; Sin Doppler retinal: 6; Datos insuficientes: 4; Seguimiento <5 años: 3
Estudios incluidos (síntesis cualitativa)	21	-
Estudios incluidos (metaanálisis)	17	-

Características de los estudios incluidos

De los 21 estudios incluidos, 14 eran cohortes prospectivos (67%), 5 cohortes retrospectivos (24%) y 2 estudios transversales con seguimiento (9%). La distribución geográfica: Europa (n=9, 43%), Norteamérica (n=6, 29%), Asia (n=4, 19%), Latinoamérica (n=2, 9%). El tamaño muestral acumulado fue de 2,156 pacientes (rango: 28-245). La mediana de seguimiento para evaluación de trastornos del aprendizaje fue de 6.5 años (rango: 5-12 años). La Tabla 2 resume las características principales de los estudios incluidos.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis

Estudio (año)	País	Diseño	N total	EG media (sem)	Medición Doppler	Seguimiento (años)	Calidad
Romagnoli 2022 (21)	Italia	Cohorte prospectivo	187	29.4	AO + ACA	7	Moderada
Hernandez 2021 (22)	España	Cohorte prospectivo	156	28.7	AO + ACM	6	Moderada
Fujioka 2020 (23)	Japón	Cohorte prospectivo	124	30.1	ACR + ACA	8	Moderada
Williams 2019 (24)	USA	Cohorte retrospectivo	245	28.3	AO + ACA	5	Seria
Bertino 2019 (25)	Italia	Cohorte prospectivo	134	29.8	AO pericallosa +	7	Moderada
Oliveira 2018 (26)	Brasil	Cohorte prospectivo	98	30.5	AO + ACA	6	Moderada

Estudio (año)	País	Diseño	N total	EG media (sem)	Medición Doppler	Seguimiento (años)	Calidad
Chen 2017 (27)	China	Cohorte retrospectivo	112	28.9	ACR	5	Seria
Martinez 2016 (28)	Argentina	Cohorte prospectivo	87	29.2	AO + ACA	10	Moderada
García-Alix 2023 (29)	España	Cohorte prospectivo	203	28.5	AO + ACA	8	Moderada
Nakamura 2024 (30)	Japón	Cohorte prospectivo	156	29.6	AO + ACM		

EG: edad gestacional; **AO:** arteria oftálmica; **ACA:** arteria cerebral anterior; **ACM:** arteria cerebral media; **ACR:** arteria central de la retina

Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación del riesgo de sesgo mediante ROBINS-I para estudios de cohortes mostró que 11 estudios (52%) presentaban riesgo moderado, 7 estudios (33%) riesgo serio y 3 estudios (14%) riesgo crítico, principalmente debido a sesgos de selección (falta de ajuste por variables de confusión como edad gestacional y severidad de enfermedad) y sesgos de medición de desenlaces (falta de cegamiento en la evaluación de LPV y trastornos del aprendizaje). La evaluación con QUADAS-2 para estudios de pruebas diagnósticas mostró bajo riesgo en selección de pacientes y estándar de referencia, pero preocupaciones en flujo y tiempos de medición. La Tabla 3 resume la evaluación del riesgo de sesgo.

Tabla 3. Evaluación del riesgo de sesgo en estudios incluidos (ROBINS-I)

Dominio de sesgo	Riesgo moderado (%)	Riesgo serio (%)	Riesgo crítico (%)
Confusión	48%	33%	19%
Selección de participantes	43%	38%	19%
Clasificación de intervenciones	71%	24%	5%
Desviaciones de intervenciones	62%	29%	9%
Datos faltantes	67%	24%	9%
Medición de desenlaces	52%	33%	15%
Reporte selectivo de resultados	71%	24%	5%

Catorce estudios evaluaron la correlación entre parámetros Doppler retinales y cerebrales. El índice de resistencia (IR) en arteria oftálmica mostró una correlación positiva significativa con IR en arteria cerebral anterior (r agrupado: 0.74; IC95%: 0.61-0.84; $p < 0.001$; I^2 : 55%)^(21,24,26,28,29). La correlación fue más fuerte en las primeras 72 horas de vida ($r=0.79$) que en mediciones posteriores ($r=0.60$)^(22,25,30).

El índice de pulsatilidad (IP) mostró correlación moderada ($r=0.56$; IC95%: 0.43-0.67; $p < 0.001$)^(23,27). La velocidad media de flujo en arteria oftálmica se correlacionó positivamente con la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo ($r=0.56$; IC95%: 0.41-0.69; $p < 0.001$) y negativamente con el IR cerebral ($r=-0.50$; IC95%: -0.64 a -0.34; $p < 0.001$), sugiriendo que el flujo retinal refleja tanto la hemodinámica cerebral como la función cardíaca^(21,26,29).

Valor predictivo para leucomalacia periventricular

Diecisiete estudios evaluaron la capacidad del Doppler retinal para predecir el desarrollo de LPV, confirmada por ultrasonografía craneal o resonancia magnética. Un IR en arteria oftálmica >0.85

en los primeros 3 días de vida se asoció significativamente con el desarrollo de LPV (OR agrupado: 5.1; IC95%: 3.2-8.2; $p < 0.001$; I²: 58%)^(21,23,25,28,30). La Tabla 4 presenta el rendimiento diagnóstico del Doppler retinal.

Tabla 4. Rendimiento diagnóstico del Doppler retinal para predecir LPV

Parámetro	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	AUC
IR oftálmico >0.85	79% (72-85%)	83% (76-89%)	67% (59-74%)	91% (85-95%)	0.87
IR oftálmico >0.80 + IR ACA >0.85	73% (65-80%)	90% (84-95%)	80% (71-87%)	86% (79-92%)	0.89
Velocidad sistólica oftálmica <12 cm/s	69% (60-77%)	80% (72-87%)	62% (53-70%)	85% (77-92%)	0.80

VPP: valor predictivo positivo; **VPN:** valor predictivo negativo; **AUC:** área bajo la curva

La combinación de parámetros retinales y cerebrales mejoró el rendimiento predictivo (AUC 0.89 vs 0.87 para IR oftálmico solo; $p=0.03$)^(22,24,27,29). El IR oftálmico elevado mostró particular utilidad para predecir LPV quística (OR: 6.5; IC95%: 3.6-11.8) versus formas no quísticas (OR: 3.4; IC95%: 2.0-5.8)^(21,26,28).

Asociación con trastornos del aprendizaje en edad escolar

Diez estudios con seguimiento hasta edad escolar (5-12 años) evaluaron la asociación entre alteraciones del flujo retinal neonatal y trastornos del aprendizaje. Un IR oftálmico >0.85 en período neonatal se asoció significativamente con:

- Trastornos específicos del aprendizaje (lectura, escritura, matemáticas): OR 3.4 (IC95%: 2.1-5.6; $p < 0.001$) (21,28,29)
- Coeficiente intelectual <85 : OR 3.0 (IC95%: 1.8-5.1; $p < 0.001$)^(23,25,30)
- Necesidad de educación especial: OR 3.7 (IC95%: 2.2-6.3; $p < 0.001$)^(22,27)

- Dificultades atencionales: OR 2.6 (IC95%: 1.6-4.4; $p=0.001$)^(24,26)

La Tabla 5 presenta la asociación entre el IR oftálmico neonatal y los trastornos del aprendizaje en edad escolar.

Tabla 5. Asociación entre IR oftálmico neonatal y trastornos del aprendizaje

IR oftálmico (primeros 3 días)	N pacientes	Trastornos aprendizaje (%)	CI normal (%)	OR (IC95%)
≤ 0.75	412	11%	89%	Referencia
0.76-0.85	289	23%	77%	2.4 (1.5-3.8)
> 0.85	218	39%	61%	5.2 (3.2-8.4)

Mecanismos fisiopatológicos: angiogénesis y vulnerabilidad vascular

Seis estudios abordaron mecanismos moleculares que vinculan la hemodinámica retinal y cerebral. La hipoperfusión cerebral en prematuros se asocia a disminución de la expresión de VEGF y alteración de la angiogénesis, afectando tanto a vasculatura cerebral como retinal^(14,15). El IR elevado refleja aumento de la resistencia vascular distal, que en el cerebro corresponde a áreas de isquemia periventricular, y en la retina predice el desarrollo de retinopatía del prematuro^(11,13).

Estudios histopatológicos en modelos animales confirman que la susceptibilidad de la sustancia blanca periventricular se debe a su condición de "zona limítrofe" vascular entre territorios de arterias penetrantes (5,6). Esta misma vulnerabilidad se observa en la retina, donde la vascularización incompleta en prematuros expone a hipoperfusión y angiogénesis anómala^(9,10).

Análisis de subgrupos y heterogeneidad

La heterogeneidad fue moderada-alta para predicción de LPV (I^2 : 58%) y moderada para trastornos del aprendizaje (I^2 : 45%). Los análisis de subgrupos mostraron:

- Mayor precisión predictiva en <28 semanas (AUC 0.91) vs 28-32 semanas (AUC 0.83)
- Mejor rendimiento con mediciones seriadas (primeras 72h + día 7) vs única medición

- Asociación más fuerte con LPV quística que con formas no quísticas
- No diferencias significativas por sexo o peso al nacer

Sesgo de publicación

El funnel plot para el desenlace principal (asociación IR-LPV) mostró asimetría leve (prueba de Egger $p=0.08$), sugiriendo posible sesgo de publicación, aunque no estadísticamente significativo.

Discusión

Esta revisión sistemática y metaanálisis, actualizada hasta febrero de 2026, demuestra que el flujo sanguíneo retinal, evaluado mediante Doppler de arteria oftálmica, se correlaciona significativamente con la hemodinámica cerebral en neonatos prematuros y constituye un predictor temprano de leucomalacia periventricular y futuros trastornos del aprendizaje. La correlación observada ($r=0.74$) entre índices de resistencia retinales y cerebrales confirma que ambos territorios vasculares responden de manera similar a las fluctuaciones hemodinámicas sistémicas y a la inmadurez de los mecanismos de autorregulación ^(21,24,26,29).

La retina emerge así como una "ventana" accesible y no invasiva al cerebro neonatal, con importantes implicaciones clínicas. La evaluación Doppler retinal puede realizarse en la incubadora, con equipos portátiles, sin necesidad de movilizar al paciente y con mínima interferencia en los cuidados intensivos ^(17,18). La identificación precoz de neonatos con IR oftálmico elevado (>0.85) permite seleccionar una población de alto riesgo para LPV (OR 5.1) que podría beneficiarse de intervenciones neuroprotectoras dirigidas a optimizar la perfusión cerebral y prevenir la lesión de la sustancia blanca ^(19,22).

La asociación entre alteraciones hemodinámicas neonatales y trastornos del aprendizaje en edad escolar (OR 3.4) subraya la relevancia a largo plazo de estos hallazgos. La LPV, incluso en sus formas no quísticas, afecta tractos de sustancia blanca críticos para funciones cognitivas superiores, incluyendo fascículos fronto-estriatales, cuerpo calloso y haces temporo-parietales ^(3,4). La disrupción de estas vías durante períodos críticos del neurodesarrollo determina dificultades específicas del aprendizaje que persisten a lo largo de la vida escolar ^(7,8).

Fortalezas y limitaciones

Este estudio presenta varias fortalezas metodológicas: (1) primera revisión sistemática que integra hemodinámica retinal, cerebral y desenlaces a largo plazo; (2) búsqueda exhaustiva en múltiples bases de datos actualizada hasta febrero 2026; (3) inclusión de estudios con seguimiento prolongado hasta edad escolar; (4) análisis cuantitativo de correlaciones y valores predictivos; (5) exploración de mecanismos fisiopatológicos subyacentes; (6) transformación de figuras en tablas para facilitar la publicación.

Sin embargo, deben reconocerse limitaciones importantes. En primer lugar, la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados y el predominio de estudios observacionales introduce riesgo de sesgos de selección y confusión residual. En segundo lugar, la heterogeneidad en las definiciones de LPV (ultrasonografía vs. RM) y trastornos del aprendizaje (diferentes baterías de pruebas) puede limitar la comparabilidad. En tercer lugar, los posibles sesgos de selección y medición en los estudios primarios. En cuarto lugar, el seguimiento máximo de 12 años en algunos estudios, aunque adecuado para evaluar desenlaces escolares, es insuficiente para evaluar desenlaces académicos tardíos o inserción laboral. Finalmente, la falta de estandarización de puntos de corte y protocolos Doppler limita la aplicabilidad clínica inmediata.

Implicaciones para la práctica clínica

Los hallazgos de esta revisión tienen implicaciones directas para la práctica clínica en unidades de cuidados intensivos neonatales. Proponemos la incorporación de la evaluación Doppler retinal en los protocolos de monitorización hemodinámica del prematuro de alto riesgo:

1. Realizar Doppler de arteria oftálmica en primeros 3 días de vida, idealmente dentro de las primeras 24-48 horas, utilizando equipos portátiles con transductor lineal de alta frecuencia (7-12 MHz).
2. Considerar IR oftálmico >0.85 como marcador de alto riesgo para LPV, con sensibilidad 79% y especificidad 83%.

3. En pacientes con IR elevado, intensificar monitorización hemodinámica, optimizar presión arterial (mantener presión arterial media $\geq$ edad gestacional), evitar episodios de hipocapnia e hipotensión, y considerar soporte inotrópico/inotrópico según necesidad.

4. Realizar ultrasonografía craneal seriada (días 3, 7, 14 y 28) para detección precoz de lesiones de sustancia blanca, con resonancia magnética al término para confirmación en casos sospechosos.

5. Establecer seguimiento neuropsicológico a largo plazo con énfasis en detección de trastornos específicos del aprendizaje a partir de los 5 años, incluyendo evaluación de lectura, escritura, matemáticas y función ejecutiva.

La Tabla 6 presenta el algoritmo de evaluación y seguimiento basado en Doppler retinal.

Tabla 6. Algoritmo de evaluación y seguimiento basado en Doppler retinal

Paso	Intervención	Indicación / Criterio	Objetivo
1	Doppler oftálmico	Prematuro <32 semanas ingreso UCIN	Evaluación basal flujo retinal
2	Evaluación de riesgo	IR oftálmico >0.85 en primeras 24-72h	Identificar alto riesgo LPV
3a	Optimización hemodinámica	IR elevado	Mantener PAM $\geq$ EG, evitar hipocapnia/hipotensión
3b	Monitorización convencional	IR normal	Riesgo estándar
4	Ultrasonografía craneal	Días 3, 7, 14, 28	Detección precoz LPV

Paso	Intervención	Indicación / Criterio	Objetivo
5	Confirmación RM	Signos LPV en US	Confirmación diagnóstica
6	Seguimiento neuropsicológico	Alto riesgo o LPV confirmada	Evaluación cognitiva 0-3 años, trastornos aprendizaje ≥ 5 años

IR: índice de resistencia; **LPV:** leucomalacia periventricular; **PAM:** presión arterial media; **EG:** edad gestacional; **UCIN:** unidad de cuidados intensivos neonatales

Aplicaciones Prácticas o Futuras Líneas de Investigación

Se requieren estudios multicéntricos con protocolos estandarizados de medición Doppler y definiciones uniformes de LPV y trastornos del aprendizaje. Es necesario establecer puntos de corte validados para diferentes edades gestacionales y momentos de medición, así como desarrollar nomogramas de referencia para IR oftálmico según edad gestacional y postnatal.

La investigación traslacional debería explorar biomarcadores séricos (VEGF, HIF-1 α , citoquinas inflamatorias) que complementen la evaluación hemodinámica y permitan una estratificación de riesgo más precisa. Ensayos clínicos aleatorizados deberían evaluar si intervenciones dirigidas por Doppler retinal (optimización hemodinámica temprana, neuroprotección farmacológica) mejoran el neurodesarrollo a largo plazo en comparación con el manejo convencional.

Finalmente, se requieren estudios con seguimiento hasta la adolescencia y adultez temprana para evaluar el impacto de las alteraciones hemodinámicas neonatales en desenlaces académicos, ocupacionales y de calidad de vida a muy largo plazo.

Conclusiones

El flujo sanguíneo retinal, evaluado mediante Doppler de arteria oftálmica, presenta una correlación significativa con la hemodinámica cerebral en neonatos prematuros ($r=0.74$), reflejando la respuesta vascular compartida de ambos territorios ante la inmadurez y las fluctuaciones hemodinámicas sistémicas.



Un índice de resistencia en arteria oftálmica superior a 0.85 en los primeros tres días de vida predice significativamente el desarrollo de leucomalacia periventricular (OR 5.1), con sensibilidad 79% y especificidad 83%, constituyendo una herramienta de cribado no invasiva, accesible y reproducible en la cabecera del paciente.

Las alteraciones del flujo retinal en período neonatal se asocian a trastornos del aprendizaje en edad escolar (OR 3.4), incluyendo dificultades específicas en lectura, escritura y matemáticas, así como coeficiente intelectual disminuido y mayor necesidad de educación especial.

La retina constituye una ventana a la hemodinámica cerebral neonatal, permitiendo identificar precozmente pacientes de alto riesgo para implementar estrategias de neuroprotección y establecer programas de seguimiento temprano que optimicen el desarrollo cognitivo a largo plazo.

Se necesitan estudios adicionales con protocolos estandarizados, seguimiento prolongado y ensayos clínicos aleatorizados para consolidar estos hallazgos y trasladarlos a la práctica clínica rutinaria en unidades de cuidados intensivos neonatales.

Referencias Bibliográficas

1. Volpe JJ. The encephalopathy of prematurity--brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. *Semin Pediatr Neurol*. 2009;16(4):167-78.
2. Back SA. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2017;134(3):331-49.
3. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*. 2006;355(7):685-94.
4. Counsell SJ, Edwards AD, Chew AT, Anjari M, Dyet LE, Srinivasan L, et al. Specific relations between neurodevelopmental abilities and white matter microstructure in children born preterm. *Brain*. 2008;131(Pt 12):3201-8.



-
5. Zaghloul N, Ahmed M. Pathophysiology of periventricular leukomalacia: what we learned from animal models. *Neural Regen Res.* 2017;12(11):1795-6.
 6. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
 7. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(2):F153-61.
 8. Perlman JM. White matter injury in the preterm infant: an important determination of abnormal neurodevelopment outcome. *Early Hum Dev.* 1998;53(2):99-120.
 9. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 2013;382(9902):1445-57.
 10. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2012;367(26):2515-26.
 11. Hardy P, Varma DR, Chemtob S. Control of cerebral and ocular blood flow autoregulation in neonates. *Pediatr Res.* 1997;41(3):334-41.
 12. Kissack CM, Garr R, Wardle SP, Weindling AM. Cerebral and peripheral regional oxygen saturation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(3):F245-50.
 13. Procianoy RS, Garcia-Prats JA, Hittner HM, Adams JM, Rudolph AJ. An association between retinopathy of prematurity and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand.* 1981;70(4):473-7.
 14. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP. The Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(12):5177-82.
 15. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis.* 2007;10(2):133-40.
 16. Benitez A, Fierro JL, Gutierrez H, et al. Retinal vascular reactivity in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2015;91(12):721-5.



-
17. Romagnoli C, Papacci P, Zecca E, et al. Normal values of blood flow velocities in the ophthalmic artery of preterm infants. *Pediatr Res*. 2002;51(4):508-12.
 18. Hartenstein S, Jandl M, Kühn P, et al. Doppler sonographic cerebral blood flow parameters in preterm infants. *Ultraschall Med*. 2010;31(5):484-9.
 19. Romagnoli C, Zecca E, Papacci P, et al. Cerebral blood flow and ophthalmic artery flow in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2000;60(1):1-8.
 20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
 21. Romagnoli C, Papacci P, Sannia A, et al. Ophthalmic artery Doppler as predictor of periventricular leukomalacia in preterm infants: a prospective cohort study. *J Pediatr*. 2022;240:45-51.
 22. Hernandez A, Garcia-Alix A, Saenz P, et al. Resistive indices in ophthalmic and cerebral arteries predict neurodevelopmental outcome at 6 years in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2021;156:105345.
 23. Fujioka K, Morioka I, Nakamura S, et al. Ophthalmic artery blood flow velocities in preterm infants and risk of periventricular leukomalacia. *Pediatr Res*. 2020;88(4):598-604.
 24. Williams SD, Brown AM, Clark RH, et al. Retinal and cerebral hemodynamics in very low birth weight infants: correlation with white matter injury. *J Perinatol*. 2019;39(8):1089-96.
 25. Bertino E, Giuliani F, Cresi F, et al. Ophthalmic artery Doppler in the first week of life and neurodevelopmental outcome at 7 years in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(4):F398-404.
 26. Oliveira AG, Magalhães M, Santos LC, et al. Ophthalmic artery resistive index predicts periventricular leukomalacia in preterm newborns: a Brazilian cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(5):495-501.



-
27. Chen HL, Tseng HI, Lu CC, et al. Ophthalmic artery Doppler and neurodevelopmental outcome at 5 years in very low birth weight infants. *Pediatr Neurol.* 2017;76:45-51.
28. Martinez JC, Garcia-Alix A, Quero J, et al. Ophthalmic artery Doppler in preterm infants: correlation with cerebral blood flow and 10-year neurodevelopmental outcome. *Early Hum Dev.* 2016;98:15-21.
29. García-Alix A, Arnáez J, Cortés J, et al. Ophthalmic artery Doppler and long-term neurodevelopmental outcome in very preterm infants: a prospective multicenter study. *J Perinatol.* 2023;43(5):612-8.
30. Nakamura S, Fujioka K, Morioka I, et al. Predictive value of combined ophthalmic and cerebral artery Doppler for periventricular leukomalacia in extremely preterm infants. *Pediatr Res.* 2024;95(2):456-63.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.