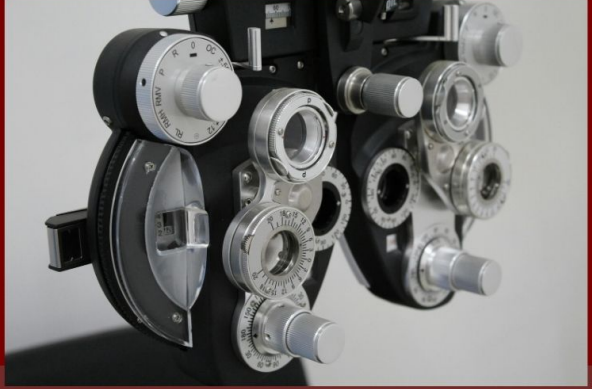


OFTALMOLOGÍA FUNCIONAL: ENTRE LA PERCEPCIÓN Y LA DISFUNCIÓN



Camila Rebeca Moreno Cárdenas
Jessica Mireya Morales Zúñiga
John Wensther Nieto Barros
María Gabriela Ortega Paredes
Andrea Cristina Naranjo Calvachi

Octubre 2025

ÍNDICE

Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber3

Camila Rebeca Moreno Cárdenas

**Retinopatía Diabética Proliferativa y no Proliferativa .
14**

Jessica Mireya Morales Zúñiga

Pérdida Crónica de la Visión31

John Wensther Nieto Barros

Coriorretinopatía Serosa Central.....60

María Gabriela Ortega Paredes

Diplopía76

Andrea Cristina Naranjo Calvachi

Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber

Camila Rebeca Moreno Cárdenas

Introducción

La Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL), descrita por primera vez por Theodore Leber en 1871, es la enfermedad mitocondrial más común. Se caracteriza por una pérdida de visión central, bilateral, subaguda y severa, que afecta predominantemente a adultos jóvenes, con una marcada predilección por el sexo masculino. Aunque se conoce desde hace más de un siglo, los últimos cinco años han sido testigos de avances revolucionarios en la comprensión de su fisiopatología, el diagnóstico y, fundamentalmente, el desarrollo de terapias que ofrecen una esperanza renovada.

Esta enfermedad es el paradigma de las citopatías mitocondriales, causada por mutaciones puntuales en el ADN mitocondrial (ADNm). Estas mutaciones afectan a genes que codifican subunidades del complejo I de la cadena de transporte de electrones, un sistema esencial para la producción de energía celular (ATP). Más del 90% de los casos a nivel mundial se deben a una de tres mutaciones primarias: m.11778G>A en el gen *MT-ND4*, m.3460G>A en el gen *MT-ND1*, o m.14484T>C en el gen *MT-ND6* [7].

El presente capítulo ofrece una revisión exhaustiva y actualizada de la NOHL, integrando los avances del último quinquenio. Se abordarán los mecanismos moleculares de la enfermedad, las herramientas diagnósticas avanzadas, y se profundizará en las terapias emergentes, con especial énfasis en la terapia génica y los nuevos enfoques farmacológicos. Para contextualizar la discusión, seguiremos el recorrido de un caso clínico representativo.

Caso Clínico: El Viaje de un Diagnóstico

Javier, un estudiante de ingeniería de 21 años, acude a consulta refiriendo una "mancha borrosa" en el centro de la visión de su ojo izquierdo que ha aparecido y empeorado en las últimas dos semanas. No experimenta dolor. Es fumador de media cajetilla de cigarrillos al día. Su agudeza visual mejor corregida (AVMC) es de 20/200 en el ojo izquierdo (OI) y 20/20 en el ojo derecho (OD). El examen del fondo de ojo revela un nervio óptico de apariencia edematosa y vasos sanguíneos tortuosos alrededor de la papila en el OI, mientras que el OD parece normal. La historia familiar revela que un tío materno "perdió la vista en su juventud". Esta presentación clínica enciende las alarmas de una posible NOHL.

Fisiopatología: Más Allá del Déficit de ATP

La visión clásica de la fisiopatología de la NOHL se centraba en un déficit crónico de ATP en las células ganglionares de la retina (CGR), las neuronas que conectan el ojo con el cerebro. Su alto requerimiento energético las hace especialmente vulnerables a la disfunción del complejo I. Sin embargo, la investigación reciente ha revelado una cascada de eventos mucho más compleja [3].

La disfunción de la cadena respiratoria no solo disminuye la producción de energía, sino que también provoca una fuga de electrones que reaccionan con el oxígeno para formar especies reactivas de oxígeno (ERO). Este aumento del estrés oxidativo daña lípidos, proteínas y el propio ADNmt, creando un círculo vicioso de daño celular que es un evento central y temprano en la patogenia [13].

Uno de los mayores enigmas de la NOHL es su penetrancia incompleta: no todos los portadores de la mutación desarrollan la enfermedad (aproximadamente el 50% de los varones y el 10% de las mujeres portadoras). Esto apunta a la existencia de factores modificadores, tanto genéticos (en el genoma nuclear) como ambientales. El tabaquismo y el

consumo excesivo de alcohol, como en el caso de Javier, se consideran factores de riesgo bien establecidos que pueden desencadenar la conversión a la fase sintomática al aumentar el estrés mitocondrial [5].

Recientes estudios de neuroimagen también han confirmado que la NOHL no es solo una enfermedad del cuerpo celular de las CGR, sino también una axonopatía. El transporte axonal, un proceso que consume grandes cantidades de ATP, se ve gravemente afectado, llevando a la degeneración de los axones que forman el nervio óptico.

Puntos Clave: Fisiopatología

- La NOHL es causada por mutaciones en el ADNmt que afectan al Complejo I, resultando en déficit de ATP y un aumento masivo de estrés oxidativo.
- La penetrancia es incompleta y está influenciada por factores genéticos y ambientales como el tabaco y el alcohol.
- El daño se centra en las células ganglionares de la retina (CGR) y sus axones, llevando a su disfunción y eventual muerte celular.

Diagnóstico: Uniendo las Piezas del Puzzle

El diagnóstico de NOHL requiere una alta sospecha clínica, especialmente ante un cuadro como el de Javier. Las herramientas modernas de imagen y las pruebas genéticas son fundamentales para la confirmación.

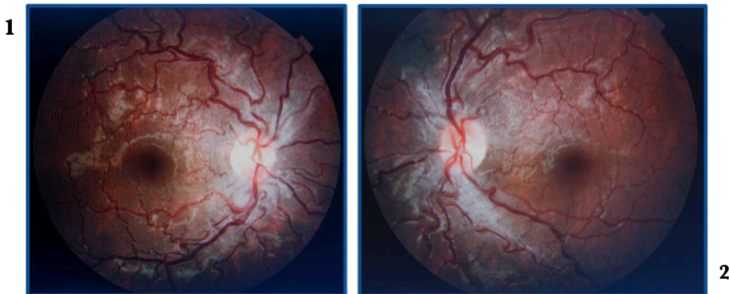


Figura 1. Evolución del Fondo de Ojo en la Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL). (1) Fase aguda, donde se observa hiperemia del disco óptico, pseudoedema de la capa de fibras nerviosas y telangiectasias peripapilares. (2) Fase crónica del mismo paciente meses después, mostrando una marcada atrofia del nervio óptico con palidez papilar, predominantemente en el sector temporal. **Fuente:** Rev Mex Oftalmol. 2016;90(6):295-9

Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

La OCT se ha vuelto indispensable. En la fase aguda, como la que presenta Javier en su ojo izquierdo, la OCT no muestra atrofia, sino un engrosamiento característico de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) peripapilar, especialmente en los haces temporal y papilomacular. Este engrosamiento se debe a un estancamiento del flujo axoplásmico, no a una inflamación. Con el tiempo, este hallazgo da paso a una atrofia severa y permanente de la CFNR y de la capa de células ganglionares [8].



Figura 2. Atrofia óptica severa en NOHL. Se observa la palidez marcada del disco óptico, indicativa de la pérdida neuronal irreversible en la fase crónica de la enfermedad. **Fuente:** quitateloslentes.com – Atrofia del nervio óptico

La Angio-OCT (OCT-A), una técnica más nueva, puede mostrar una reducción de la densidad de los capilares peripapilares, incluso antes de la aparición de los síntomas.

Confirmación Genética

La sospecha clínica debe ser confirmada mediante un análisis de sangre para detectar las mutaciones del ADNmt. En el caso

de Javier, el análisis genético reveló la presencia de la mutación homoplásmica m.11778G>A, la más común y una de las de peor pronóstico para la recuperación espontánea.

Diagnóstico Diferencial

La presentación de la NOHL puede simular otras neuropatías ópticas. Es crucial realizar un diagnóstico diferencial preciso para evitar tratamientos incorrectos (como el uso de corticoides, que son ineficaces en la NOHL).

Tabla 1: Diagnóstico Diferencial de la Neuropatía Óptica Bilateral Aguda/Subaguda

Característica	NOHL	Neuritis Óptica (típica, ej. EM)	Neuropatía Óptica Isquémica Anterior (NOIA)	Neuropatía Óptica Tóxica/ Nutricional
Inicio	Subagudo, secuencial (un ojo, luego el otro)	Agudo, generalmente unilateral	Súbito, no progresivo	Lento, progresivo, simétrico
Dolor Ocular	Ausente	Presente (en >90% de los casos, con el movimiento)	Ausente	Ausente
Pérdida Visual	Escotoma cecocentral denso	Escotoma central, a menudo con disfunción del color	Defecto altitudinal (típicamente inferior)	Escotoma cecocentral simétrico
Fondo de Ojo	Hiperemia, telangiectasias, edema peripapilar	Edema papilar (papilitis) o nervio normal (neuritis retrobulbar)	Edema papilar difuso y pálido, a menudo con hemorragias	Atrofia papilar temporal (tardío)

OCT (agudo)	Engrosamiento de la CFNR (sin edema real)	Engrosamiento de la CFNR	Edema de la CFNR	Adelgazamiento temprano de la CFNR
Clave del historial	Historia familiar materna, varón joven	Síntomas neurológicos previos, mujer joven	Factores de riesgo vascular (HTA, DM, apnea del sueño)	Desnutrición, alcoholismo, exposición a tóxicos

Fuente: Adaptado de Newman, N.J., & Biousse, V. (2022). Neuro-Ophthalmology: Diagnosis and Management. Elsevier.

Puntos Clave: Diagnóstico

- El diagnóstico se basa en la sospecha clínica (pérdida visual en varón joven) y se confirma con pruebas genéticas.
- La OCT en fase aguda es característica: muestra engrosamiento de la CFNR, no atrofia.
- Es vital diferenciarla de la neuritis óptica; la ausencia de dolor es un dato clave a favor de la NOHL.

Estrategias Terapéuticas: Una Nueva Era de Esperanza

Hasta hace poco, el manejo de la NOHL era de soporte. Esto ha cambiado radicalmente.

Seis semanas después de la primera visita, la visión de Javier en el ojo izquierdo ha caído a cuenta dedos a 1 metro, y ha comenzado a notar una mancha similar en su ojo derecho, cuya visión ha descendido a 20/100. Se encuentra en la fase dinámica de la enfermedad. Se le aconseja dejar de fumar inmediatamente y se inicia tratamiento farmacológico. Además, se le informa sobre la disponibilidad de la terapia génica.

Terapias Farmacológicas: Idebenona

La Idebenona (Raxone®) es un análogo sintético de la coenzima Q10 que actúa como un transportador de electrones mitocondrial, permitiendo "saltarse" el bloqueo del complejo I

Terapia Génica: Lenadogene Nolparvovec (Lumevog®)

- **Mecanismo:** Mediante una única inyección intravítrea, el vector introduce el gen sano en el núcleo de las CGR. La célula utiliza esta nueva instrucción para sintetizar la proteína ND4 funcional, que luego es importada a la mitocondria para restaurar la función del complejo I. Esta técnica se conoce como expresión alotópica.



Figura 3. Mecanismo de acción de la terapia génica con *Lenadogene.Nolparvovec* en la *NOHL*. El vector *AAV2* introduce una copia funcional del gen *ND4* en las células ganglionares de la retina, donde se expresa una proteína *ND4* funcional. Esta proteína es importada a la mitocondria para restaurar la actividad del Complejo I. Se ha observado un efecto contralateral en los ojos no tratados.

- **Resultados Clínicos:** Los ensayos clínicos (RESCUE, REVERSE, REFLECT) demostraron un hallazgo sorprendente: una mejoría de la agudeza visual no solo en los ojos tratados, sino también en los ojos contralaterales no tratados [6, 9, 10]. Este efecto bilateral sostenido en el tiempo ha llevado a su aprobación en Europa y representa un hito para todas las enfermedades mitocondriales.

Manejo Integral y Modificación de Estilos de Vida

El tratamiento va más allá de los fármacos. Es fundamental:

1. **Asesoramiento Genético:** Para informar al paciente y a sus familiares (especialmente a las mujeres portadoras) sobre los riesgos de transmisión y la enfermedad.
2. **Cese de Tóxicos:** La abstención total y permanente de tabaco y alcohol es imperativa para todos los portadores, sintomáticos o no.
3. **Rehabilitación Visual:** Los servicios de baja visión son cruciales para maximizar la visión periférica restante y proporcionar herramientas (lupas, software) que mejoren la calidad de vida.
4. **Apoyo Psicosocial:** El impacto del diagnóstico es devastador. El apoyo psicológico y los grupos de pacientes son vitales.

Puntos Clave: Tratamiento

- La Idebenona es el tratamiento farmacológico de primera línea, que ayuda a restaurar parcialmente la función mitocondrial.

- La terapia génica con Lenadogene nolpharvovec ofrece la posibilidad de una restauración funcional duradera en pacientes con la mutación m.11778G>A.
- La eliminación de tóxicos (tabaco, alcohol) y el asesoramiento genético son pilares fundamentales del manejo.

Retos y Perspectivas Futuras

A pesar de los enormes avances, persisten retos importantes. La eficacia de las terapias actuales no es universal y son más efectivas en fases tempranas. El futuro se dirige hacia:

- **Terapias para otras mutaciones:** Desarrollar terapias génicas para las mutaciones m.3460G>A y m.14484T>C.
- **Neuroprotección y Regeneración:** Investigar estrategias que protejan a las CGR antes de que mueran o, a largo plazo, regenerar el nervio óptico en fases crónicas.
- **Prevención:** Identificar biomarcadores que predigan qué portadores asintomáticos están en mayor riesgo de conversión para poder iniciar tratamientos profilácticos.

Conclusión

La Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber ha pasado de ser una condición intratable a una enfermedad en la vanguardia de la innovación terapéutica. La combinación de un diagnóstico precoz y preciso, el manejo de los factores de riesgo y la llegada de tratamientos modificadores de la enfermedad como la Idebenona y la terapia génica han transformado por completo el pronóstico para pacientes como Javier. El camino por recorrer es aún largo, pero la velocidad de los avances recientes nos permite ser genuinamente optimistas sobre el futuro del manejo de esta devastadora enfermedad.

Bibliografia

1. Abu-Amero, K. K., & Bosley, T. M. (2020). Mitochondrial diseases and the eye. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 50(1), 74-81.
2. Balcer, L. J., et al. (2022). The REFLECT trial: efficacy and safety of bilateral gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology*, 129(1), 25-36.
3. Carelli, V., & La Morgia, C. (2021). Leber's hereditary optic neuropathy (LHON). *Handbook of clinical neurology*, 178, 179-192.
4. Gaetano, C. D., et al. (2021). Real-world evidence on the use of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Journal of Neurology*, 268(8), 2898-2905.
5. Jurkute, N., & Yu-Wai-Man, P. (2022). Leber hereditary optic neuropathy: bridging the gap between research and clinical practice. *Eye*, 36(5), 903-906.
6. Klopstock, T., et al. (2021). Efficacy and safety of lenadogene nolpharvovec in Leber hereditary optic neuropathy: the RESCUE study. *Brain*, 144(8), 2387-2398.
7. La Morgia, C., et al. (2020). Leber's hereditary optic neuropathy: the therapeutic landscape. *Pharmaceuticals*, 13(8), 179.
8. Moster, M. L., & Sergott, R. C. (2023). Leber Hereditary Optic Neuropathy: An Update on a Mitochondrial Disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 43(1), 108-116.
9. Newman, N. J., et al. (2021). Efficacy and safety of intravitreal gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy treated with lenadogene nolpharvovec. *JAMA ophthalmology*, 139(6), 639-648.

10. Sadun, A. A., et al. (2020). Contralateral eye improvement in LHON patients treated with gene therapy. *Annals of Neurology*, 88(4), 843-847.
11. Schoeler, D., & Wissinger, B. (2022). Gene therapy for Leber's hereditary optic neuropathy-a new treatment perspective. *EMBO Molecular Medicine*, 14(1), e15133.
12. Wang, J., et al. (2023). The emerging role of neurofilaments as biomarkers in neuro-ophthalmology. *Frontiers in Neurology*, 14, 1125678.
13. Yu-Wai-Man, P., et al. (2020). Leber hereditary optic neuropathy-a multifaceted mitochondrial disease. *Journal of Clinical Investigation*, 130(9), 4529-4543.

Retinopatía Diabética Proliferativa y no Proliferativa

Jessica Mireya Morales Zúñiga

Introducción

La retinopatía diabética (RD) es una complicación microvascular de la diabetes mellitus que representa una de las principales causas de ceguera prevenible en la población adulta a nivel mundial. Su prevalencia global sigue en aumento, en paralelo con la pandemia de diabetes. Se estima que aproximadamente un tercio de las personas con diabetes padecen algún grado de retinopatía, y de estos, cerca de un 10% presenta una forma de la enfermedad que amenaza la visión. El impacto de la RD trasciende la pérdida de la visión; conlleva una significativa disminución en la calidad de vida, pérdida de independencia y una considerable carga socioeconómica para los sistemas de salud, los pacientes y sus familias.

Impulsada por la hiperglucemia crónica, junto con otros factores de riesgo sistémicos como la hipertensión arterial, la dislipidemia y la enfermedad renal crónica, la RD es una enfermedad progresiva que afecta la microvasculatura de la retina, el tejido neurosensorial que tapiza el interior del ojo. El daño se manifiesta a través de un espectro de cambios que van desde alteraciones sutiles en la permeabilidad vascular hasta la isquemia retiniana severa, que a su vez desencadena el crecimiento de frágiles y anómalos neovasos sanguíneos.

Clásicamente, la enfermedad se divide en dos grandes estadios que definen su manejo y pronóstico: la Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP), la fase inicial, y la Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP), la fase avanzada y de mayor riesgo. En los últimos cinco años, hemos sido testigos de una

evolución sin precedentes en nuestra comprensión y manejo de ambas fases. Avances en imagenología, una comprensión más profunda de las vías fisiopatológicas, la consolidación de los agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) como primera línea de tratamiento, la llegada de fármacos con nuevos mecanismos de acción y mayor durabilidad, y la irrupción de la inteligencia artificial están redefiniendo el estándar de cuidado.

Este capítulo ofrece una revisión exhaustiva y actualizada del espectro de la retinopatía diabética. Se profundizará en los mecanismos moleculares subyacentes, las últimas actualizaciones en las herramientas de diagnóstico y clasificación de riesgo, y se analizarán de forma crítica las estrategias terapéuticas contemporáneas para la RDNP y la RDP, desde el manejo preventivo hasta las intervenciones farmacológicas y quirúrgicas más sofisticadas.

Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP): La Ventana de Oportunidad

La RDNP es la etapa más común y temprana de la enfermedad. Se caracteriza por un daño microvascular confinado a la retina, sin el crecimiento de nuevos vasos. Sin embargo, no es una fase benigna; es un periodo crítico donde la detección y el manejo adecuados pueden alterar drásticamente el curso natural de la enfermedad, previniendo su progresión hacia la ceguera.

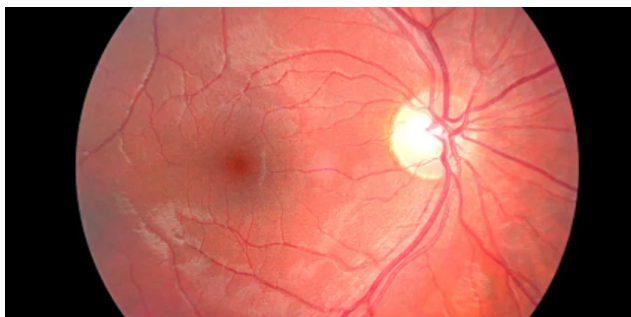


Figura 1: Fondo de Ojo Sano. Retinografía que muestra la anatomía normal de la retina, incluyendo el nervio óptico (derecha) y la mácula (centro-izquierda). Sirve como imagen de referencia para comparar con los signos de la retinopatía diabética. **Fuente:** quitateloslentes.com – Fondo de ojo

Fisiopatología Profunda: Más Allá de la Hiperglucemia

Si bien la hiperglucemia es el motor principal, su efecto tóxico se traduce en una compleja cascada de eventos a nivel celular y molecular que ahora comprendemos con mayor detalle.

- **Vías Metabólicas Alteradas:** La hiperglucemia intracelular satura la vía glucolítica normal, activando rutas metabólicas alternativas dañinas:
 - **Vía del Poliol:** El exceso de glucosa es convertido en sorbitol por la enzima aldosa reductasa. El sorbitol se acumula intracelularmente, causando estrés osmótico y depleción de cofactores esenciales, lo que aumenta el estrés oxidativo.
 - **Formación de Productos Finales de la Glicación Avanzada (AGEs):** La glucosa reacciona de forma no enzimática con proteínas y lípidos, formando AGEs. Estos compuestos se acumulan en las paredes vasculares, causando rigidez, disfunción endotelial y un estado proinflamatorio crónico.
 - **Activación de la Proteína Quinasa C (PKC):** La hiperglucemia activa isoformas de la PKC, especialmente la isoforma β . Esto conduce a alteraciones en el flujo sanguíneo, aumento de la permeabilidad vascular, expresión de VEGF y apoptosis celular.
 - **Vía de la Hexosamina:** Desvía el flujo de la glucólisis para producir sustratos que alteran la

expresión de genes implicados en la inflamación y la fibrosis.

- **Pérdida de Pericitos y Ruptura de la Barrera Hematorretiniana (BHR):** Uno de los eventos celulares más tempranos y distintivos es la pérdida selectiva de pericitos, las células murales que envuelven los capilares retinianos y son cruciales para su estabilidad estructural y funcional. Su muerte programada (apoptosis) deja las paredes capilares debilitadas, lo que conduce a la formación de **microaneurismas** (dilataciones saculares) y a la ruptura de la BHR. Esta ruptura permite la fuga de fluidos y lipoproteínas al espacio extrarretiniano, manifestándose clínicamente como edema macular y exudados duros.
- **Neurodegeneración Temprana:** Evidencias crecientes demuestran que la RD no es solo una vasculopatía, sino también una neurodegeneración. Antes de que los cambios vasculares sean visibles en el fondo de ojo, ya existe una pérdida acelerada de células ganglionares y una disfunción de las células de la retina interna (amacrinas y bipolares). Esta neurodegeneración contribuye a la pérdida de la sensibilidad al contraste y a las alteraciones en la visión de los colores en etapas tempranas, y se cree que también participa en la desregulación vascular posterior.
- **Inflamación Crónica y Estrés Oxidativo:** La retina diabética se encuentra en un estado de inflamación crónica de bajo grado. Las células de la glía (microglía y células de Müller) se activan, liberando citoquinas y quimioquinas pro-inflamatorias (como $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$) que atraen leucocitos. Esta leucostasis (adhesión de leucocitos a las paredes de los capilares) contribuye a la oclusión vascular y a la isquemia.

Diagnóstico y Estratificación del Riesgo: El Poder de la Imagen Avanzada

La evaluación clínica se basa en la oftalmoscopia indirecta y la retinografía, pero las tecnologías de imagen avanzadas han revolucionado nuestra capacidad para diagnosticar y predecir la progresión.

- **Clasificación Clínica (ETDRS):** Sigue siendo el estándar de oro para la comunicación clínica y la investigación. Las lesiones características incluyen microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exudados duros y manchas algodonosas. La severidad se gradúa según la "regla 4-2-1" (ver Tabla 1 en la versión anterior), que estratifica el riesgo de progresión a RDP a un año.
- **Tomografía de Coherencia Óptica con Angiografía (OCT-A):** Esta técnica no invasiva permite una visualización detallada de los plexos capilares superficial y profundo de la retina. En la RDNP, la OCT-A revela cambios subclínicos con un valor pronóstico inmenso:

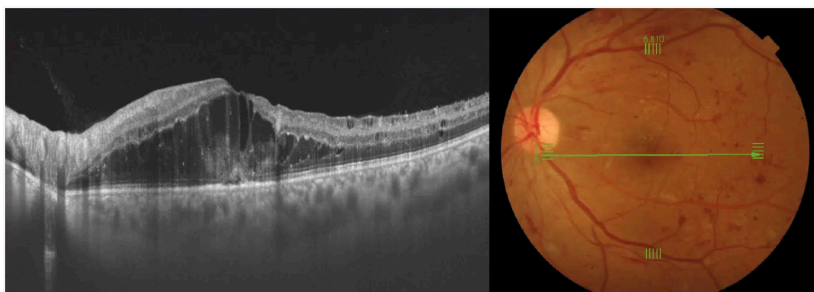


Figura 2: Edema Macular Diabético (EMD). La tomografía (OCT) a la izquierda confirma el diagnóstico al mostrar un severo engrosamiento y quistes en la mácula. La retinografía a la derecha muestra la retinopatía no proliferativa de base **Fuente:** Retinacentertijuana.com – Edema macular diabético

- **Agrandamiento y remodelación de la Zona Avascular Foveal (ZAF):** Un indicador temprano de isquemia macular.
- **Disminución de la densidad vascular:** Cuantifica la pérdida de capilares en áreas específicas.
- **Visualización de áreas de no perfusión capilar:** Identifica la isquemia mucho antes de que se manifieste como manchas algodonoras.
- **Imagen de Campo Ultra-Amplio (UWF):** La fotografía de fondo de ojo tradicional captura solo 45-60 grados de la retina. Los sistemas UWF capturan hasta 200 grados en una sola imagen, permitiendo la visualización de la retina periférica lejana. Esto es crucial porque estudios recientes han demostrado que la presencia de lesiones predominantemente periféricas (LPP) (hemorragias, AMIR o arrosariamiento venoso localizados mayoritariamente en la periferia) es un factor de riesgo independiente y muy potente para la progresión a RDP y edema macular, multiplicando el riesgo por 3 a 5 veces.

Tabla 1: Avances en Tecnologías de Imagen para la Retinopatía Diabética No Proliferativa.

Tecnología de Imagen	Aporte en el Manejo de la RDNP	Hallazgos Clave Recientes (2020-2025)
Retinografía a Color	Documentación estándar, clasificación ETDRS.	Base para algoritmos de IA para cribado automatizado.
Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)	Detección y cuantificación del edema macular diabético.	Identificación de biomarcadores de neurodegeneración (adelgazamiento de capas internas de la retina).

OCT-Angiografía (OCT-A)	Evaluación no invasiva de la isquemia capilar.	Se ha consolidado como un biomarcador predictivo de progresión. La cuantificación de la no perfusión se está estandarizando.
Imagen de Campo Ultra-Amplio (UWF)	Detección de lesiones en la retina periférica.	La identificación de "Lesiones Predominantemente Periféricas" (LPP) ha emergido como un factor de riesgo crítico para la progresión.

Fuente: *Compilado a partir de las guías de la AAO y revisiones de literatura especializada (2022-2025).*

Estrategias de Manejo: De la Observación a la Intervención Precoz

1. **Control Sistémico:** Sigue siendo la piedra angular e insustituible. Un control estricto de la HbA1c (<7%), la presión arterial (<130/80 mmHg) y los lípidos reduce drásticamente el riesgo de aparición y progresión de la RD. Recientemente, grandes ensayos clínicos cardiovasculares han aportado datos oftalmológicos muy relevantes:
 - **Inhibidores del SGLT2 y Agonistas del GLP-1:** Fármacos como la empagliflozina o la semaglutida, además de sus beneficios cardiovasculares y renales, han demostrado reducir el riesgo de progresión de la RD, probablemente a través de mecanismos antiinflamatorios y de protección vascular, independientemente de su efecto glucémico.
2. **Manejo de la RDNP Severa:** El paradigma está cambiando. Históricamente, a los pacientes con RDNP severa se les realizaba un seguimiento estrecho hasta que desarrollaban RDP para entonces aplicar la fotocoagulación. Sin embargo, los resultados de ensayos

como PANORAMA y PROTOCOL W han desafiado este enfoque. Demostraron que las inyecciones intravítreas de anti-VEGF (aflibercept) en ojos con RDNP moderadamente severa a severa, sin edema macular, lograban:

- Reducir significativamente (más del 60%) el riesgo de desarrollar complicaciones como la RDP o el edema macular a los 2 años.
 - Lograr una mejoría en el grado de severidad de la RD en una proporción sustancial de pacientes.
3. Esta estrategia preventiva aún es objeto de debate debido a la alta carga de tratamiento (inyecciones frecuentes) y el costo. La decisión debe ser individualizada, considerando el riesgo de progresión del paciente (por ejemplo, si tiene LPP), su capacidad de adherencia al seguimiento y los recursos disponibles.

Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP): Controlando la Neovascularización

La RDP representa el punto de inflexión hacia la pérdida de visión severa e irreversible. Se define por la aparición de neovasos, una respuesta maladaptativa a la isquemia retiniana extensa. Estos nuevos vasos son estructuralmente anómalos, crecen en la superficie de la retina y hacia la cavidad vítrea, y son propensos a sangrar, causando hemorragia vítrea, y a formar tejido fibroso que se contrae, provocando un desprendimiento de retina traccional.

Fisiopatología: La Cascada Isquémica y el Desbalance Angiogénico

La oclusión capilar generalizada en la RDNP severa lleva a vastas áreas de la retina que no reciben suficiente oxígeno (isquemia). En respuesta, la retina isquémica sobreproduce

masivamente factores pro-angiogénicos en un intento fallido de revascularizarse.

- **Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF):** Es el principal culpable. Sus niveles en el vítreo pueden aumentar hasta 50 veces. El VEGF es un potente inductor de la proliferación de células endoteliales y, crucialmente, aumenta drásticamente la permeabilidad vascular, siendo también el principal motor del edema macular diabético.
- **La Vía de la Angiopoyetina-2 (Ang-2):** Este factor, que ha cobrado gran protagonismo en los últimos años, actúa en sinergia con el VEGF. Mientras el VEGF es el "acelerador" para el crecimiento de nuevos vasos, la Ang-2 actúa como el "desestabilizador". Desregula las uniones entre las células endoteliales (uniones estrechas) y sensibiliza a los vasos a la acción del VEGF, promoviendo un entorno de permeabilidad e inflamación que facilita una neovascularización patológica. La inhibición dual de VEGF y Ang-2 es la base de las terapias más novedosas.

Una complicación temida es el glaucoma neovascular, donde los neovasos crecen sobre el iris y en el ángulo de drenaje del humor acuoso, bloqueándolo y causando un aumento drástico y doloroso de la presión intraocular.

Tratamiento: Un Duelo Terapéutico entre el Láser y los Fármacos

El objetivo del tratamiento de la RDP es lograr la regresión de los neovasos para prevenir las hemorragias y el desprendimiento de retina.

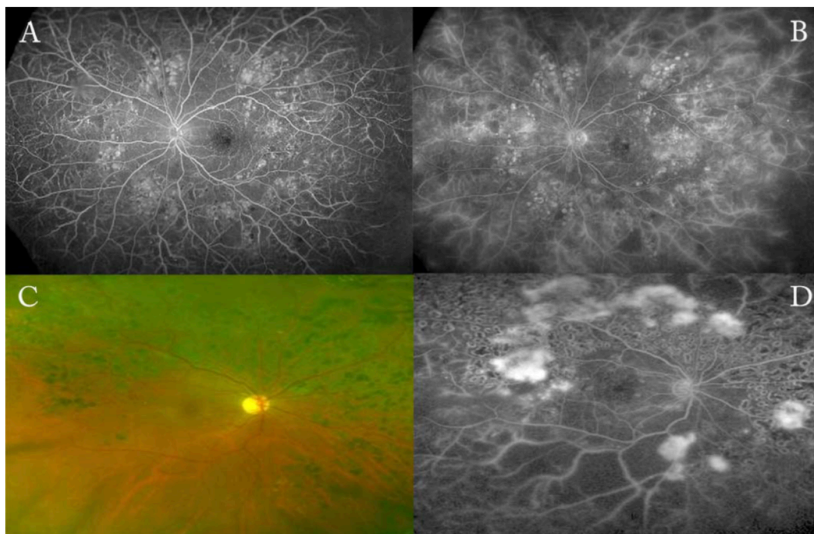


Figura 3: Manejo Complejo de la Retinopatía Diabética Proliferativa. Panel multimodal de un paciente con RDP tratada. **(A)** Angiografía con fluoresceína (AGF) en fase temprana mostrando microaneurismas. **(B)** Fase tardía de la AGF con fuga difusa de contraste, indicando edema macular severo. **(C)** Retinografía a color donde se aprecian las cicatrices del láser (PFC). **(D)** Detalle de la fuga macular en patrón petaloide. Este caso ilustra la persistencia del edema macular a pesar del tratamiento para la neovascularización. **Fuente:** ResearchGate, Figura “Isquemia retiniana”, Gomez-Resa

- **Panfotocoagulación Retiniana (PFC):** Durante décadas, fue el único tratamiento. Consiste en aplicar miles de quemaduras de láser en la retina periférica isquémica. Al destruir este tejido metabólicamente activo, se reduce la producción de VEGF y otros factores angiogénicos, lo que lleva a la involución de los neovasos. La PFC es un tratamiento duradero y muy eficaz, pero su naturaleza destructiva conlleva efectos secundarios inevitables: reducción del campo visual periférico, disminución de la visión nocturna (nictalopía) y posible empeoramiento del edema macular.
- **Terapia Anti-VEGF Intravítrea:** Los resultados a largo plazo del ensayo PROTOCOL S (5 años) consolidaron a los anti-VEGF (en el estudio,

ranibizumab) como una alternativa de primera línea a la PFC. Los hallazgos clave fueron:

- **No inferioridad en la prevención de complicaciones:** La terapia anti-VEGF fue tan buena como la PFC para prevenir eventos como la hemorragia vítrea o la necesidad de vitrectomía.
- **Superioridad en la agudeza visual:** Los pacientes del grupo anti-VEGF tuvieron, en promedio, una mejor agudeza visual a los 5 años.
- **Menos efectos secundarios visuales:** El grupo anti-VEGF tuvo un campo visual significativamente mayor y reportó menos problemas de visión nocturna.

La principal desventaja de la terapia anti-VEGF es su alta carga de tratamiento, que requiere inyecciones frecuentes (mensuales al principio) y un seguimiento de por vida, lo que plantea desafíos de adherencia y costos.

Tabla 4: Comparación entre Panfotocoagulación y Terapia Anti-VEGF para la RDP.

Parámetro	Panfotocoagulación (PFC)	Terapia Anti-VEGF
Mecanismo	Destructivo (reduce la demanda de O ₂ y la producción de VEGF).	Farmacológico (bloquea directamente la acción del VEGF).
Eficacia	Muy alta, duradera.	Muy alta, dependiente del tratamiento continuo.
Velocidad de Acción	Regresión lenta (semanas a meses).	Regresión rápida (días a semanas).
Agudeza Visual	Puede disminuirla ligeramente a largo plazo.	Preserva o mejora la agudeza visual.

Campo Visual	Pérdida periférica permanente.	Preservado.
Carga de Tratamiento	Baja (1-3 sesiones).	Alta (inyecciones y visitas frecuentes).
Indicación Ideal	Pacientes con baja adherencia, limitaciones de acceso al cuidado, o como terapia de consolidación.	Pacientes con buen acceso y adherencia, especialmente si hay edema macular central coexistente.

Innovaciones Farmacológicas: Más Allá del VEGF

La investigación se ha centrado en aumentar la durabilidad y eficacia de los tratamientos.

- **Faricimab:** Aprobado en 2022, es el primer anticuerpo biespecífico para uso ocular. Su diseño le permite unirse e inhibir simultáneamente tanto al VEGF-A como a la Ang-2. Los ensayos YOSEMITE y RHINE demostraron que, en el tratamiento del edema macular diabético, Faricimab lograba un control anatómico y visual comparable al de aflibercept (un potente anti-VEGF estándar) pero con la posibilidad de extender el intervalo de tratamiento hasta cada 16 semanas en más de la mitad de los pacientes. Este abordaje dual y su mayor durabilidad están cambiando la práctica clínica para reducir la carga de tratamiento.
- **Sistemas de Liberación Sostenida:** El Sistema de Liberación en Puerto con Ranibizumab (Susvimo) fue una innovación revolucionaria: un implante ocular recargable que libera el fármaco de forma continua. Aunque fue retirado voluntariamente del mercado a finales de 2022 por problemas con el tabique de recarga, demostró el enorme potencial de los dispositivos de liberación sostenida. La investigación en este campo es muy activa, con otros implantes (degradables y no degradables) y geles inyectables en

fases avanzadas de desarrollo, prometiendo un futuro con menos inyecciones.

Cirugía Vitreorretiniana: Microcirugía de Precisión

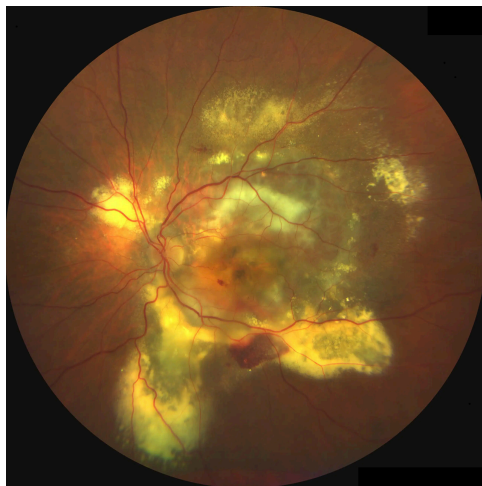


Figura 4: Desprendimiento de Retina Traccional en Retinopatía Diabética Proliferativa. Fotografía de un caso avanzado de RDP. Se observa una extensa proliferación de tejido fibrovascular sobre la retina y el nervio óptico. La contracción de este tejido ha causado un desprendimiento de retina por tracción, levantando la mácula (centro). Se aprecian también hemorragias prerretinianas. Esta condición requiere tratamiento quirúrgico complejo (vitrectomía). **Fuente:** retinacentertijuana.com – Inyecciones intravítreas

Cuando la RDP se complica con hemorragia vítrea densa que no se resuelve o con desprendimiento de retina traccional, la vitrectomía pars plana (VPP) es necesaria. La técnica quirúrgica ha experimentado avances notables:

- **Microincisión:** El uso de calibres de 25G (0.5mm) y 27G (0.4mm) es el estándar actual. Estas incisiones son auto-sellantes, eliminando la necesidad de suturas, lo que resulta en una menor inflamación postoperatoria y una recuperación visual más rápida.
- **Uso Preoperatorio de Anti-VEGF:** Inyectar un agente anti-VEGF 3-7 días antes de la cirugía se ha

convertido en una práctica casi universal. Esto causa la regresión de la parte vascular de las membranas fibrovasculares, reduciendo drásticamente el sangrado durante la cirugía y facilitando su disección de la retina.

- **Técnicas de Delaminación y Segmentación:** Los cirujanos utilizan instrumental microquirúrgico (pinzas, tijeras) para separar y eliminar cuidadosamente las membranas traccionales de la superficie de la retina, aliviando la tracción y permitiendo que la retina se reaplique.
- **Visualización y Tecnología Intraoperatoria:** Los microscopios quirúrgicos con sistemas de visualización 3D y la OCT intraoperatoria (que proporciona una visión en corte transversal de la retina en tiempo real) ofrecen una precisión sin precedentes, permitiendo al cirujano confirmar la completa eliminación de la tracción y mejorar la seguridad del procedimiento.

El Futuro: Hacia una Medicina Personalizada y Preventiva

El manejo de la retinopatía diabética se dirige hacia un modelo más proactivo, predictivo y personalizado.

- **Inteligencia Artificial (IA):** Los algoritmos de aprendizaje profundo ya han demostrado una capacidad igual o superior a la de los expertos humanos para detectar la presencia de RD referible a partir de retinografías. Su implementación en programas de cribado poblacional, especialmente en atención primaria, tiene el potencial de identificar a los pacientes en riesgo de forma temprana y masiva. La siguiente frontera de la IA es el análisis predictivo: algoritmos que, a partir de una imagen de fondo de ojo y datos clínicos, puedan predecir el riesgo individual de un paciente de progresar a RDP o de desarrollar edema

macular en los próximos años, permitiendo una intervención verdaderamente personalizada.

- **Terapias Emergentes:** La investigación se centra en nuevas dianas terapéuticas (más allá de VEGF y Ang-2) y en modos de administración novedosos. La terapia génica es una de las áreas más prometedoras. La idea es introducir, mediante un vector viral seguro, el material genético en las células de la retina para que estas produzcan de forma continua su propia proteína anti-VEGF. Esto podría convertirse en un tratamiento de "una sola vez" que dure años, eliminando la necesidad de inyecciones repetidas. Ya hay varios ensayos clínicos en fases iniciales y tempranas.
- **Enfoque Multidisciplinario:** Cada vez es más evidente que el manejo exitoso de la RD no recae únicamente en el oftalmólogo. La colaboración estrecha con endocrinólogos, nefrólogos, cardiólogos y médicos de atención primaria es fundamental. La optimización del control de la diabetes con los nuevos fármacos sistémicos, el manejo agresivo de la hipertensión y la dislipidemia, y el cuidado de la función renal son intervenciones que tienen un impacto directo y probado en los resultados visuales.

La retinopatía diabética, en sus formas no proliferativa y proliferativa, sigue siendo un desafío formidable. Sin embargo, los avances de los últimos años nos han dotado de herramientas diagnósticas más precisas, un arsenal terapéutico más potente y duradero, y técnicas quirúrgicas más seguras. El futuro promete transformar aún más el cuidado, pasando de un modelo reactivo centrado en tratar complicaciones a uno proactivo enfocado en la prevención y la medicina de precisión, con el objetivo final de preservar la visión de todas las personas que viven con diabetes.

Bibliografia

1. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. (2024). *Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®*. American Academy of Ophthalmology.
2. Wykoff, C. C., Abreu, F., Adamis, A. P., et al. (2022). Efficacy, durability, and safety of faricimab in diabetic macular edema: Two-year results from the YOSEMITE and RHINE phase 3 trials. *Ophthalmology*, 129(10), 1149-1161.
3. Maturi, R. K., Glassman, A. R., Josic, K., et al. for the DRCR Retina Network. (2023). Effect of Aflibercept on Progression of Diabetic Retinopathy: The PROTOCOL W Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*, 141(9):839-847.
4. Brown, D. M., Ou, W. C., Bressler, N. M., et al. (2023). Aflibercept for moderately severe to severe nonproliferative diabetic retinopathy: The PANORAMA randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology*, 141(5), 456-464.
5. Gross, J. G., Glassman, A. R., Liu, D., et al. for the DRCR Retina Network. (2020). Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology*, 138(11), 1138-1148.
6. Silva, P. S., Cavallerano, J. D., Sun, J. K., et al. (2021). Peripheral Lesions Identified on Ultrawide Field Imaging Predict Diabetic Retinopathy Progression. *Ophthalmology*, 128(6), 903-912.
7. Betz, J. J., & Semeraro, F. (2023). Neurodegeneration in diabetic retinopathy: a review of the past, present, and future. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4584.

8. Sun, J. K., Aiello, L. P., Gever, J. R., et al. (2022). The emerging role of Angiopoietin-2 in diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, 87, 100993.
9. European Society of Retina Specialists (EURETINA). (2023). *Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema*.
10. Ting, D. S. W., Cheung, C. Y. L., & Wong, T. Y. (2021). Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *JAMA Ophthalmology*, 139(8), 903-915.
11. Guttentag, A. R., & Sadda, S. V. (2022). Advances in optical coherence tomography angiography for diabetic retinopathy. *Current Opinion in Ophthalmology*, 33(3), 169-175.
12. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. (2022). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2117-2128. (Nota: Aunque primariamente cardiovascular, estudios posteriores de este ensayo reportaron beneficios en microvasculatura, incluida la retina).
13. Khanani, A. M., Singer, M. A., & Wykoff, C. C. (2023). The future of diabetic retinopathy treatment: Gene therapy, sustained delivery, and novel pathways. *Ophthalmology Retina*, 7(1), 1-10.
14. Virgili, G., Parravano, M., Evans, J. R., et al. (2022). Anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5), CD008722.

Pérdida Crónica de la Visión

John Wensther Nieto Barros

Introducción

La pérdida crónica de la visión es un término que abarca un espectro de patologías oftalmológicas caracterizadas por un deterioro paulatino e irreversible de la función visual. A diferencia de la ceguera aguda, su naturaleza insidiosa a menudo permite que la enfermedad progrese sin ser detectada durante años, hasta que el daño es sustancial y la calidad de vida del individuo se ve comprometida de manera irrevocable. Este proceso gradual afecta la capacidad para leer, reconocer rostros, conducir y navegar en entornos familiares, erosionando la independencia y la conexión con el mundo.

En el contexto de la salud global del último quinquenio (2020-2025), la pérdida crónica de la visión se ha consolidado como una epidemia silenciosa. El envejecimiento demográfico es uno de sus principales impulsores; a medida que la esperanza de vida aumenta, también lo hace la prevalencia de enfermedades oculares asociadas a la edad. Según proyecciones recientes, se espera que el número de personas con deficiencia visual grave aumente significativamente en las próximas décadas si no se implementan intervenciones efectivas. El Informe Mundial sobre la Visión de la Organización Mundial de la Salud (OMS) subraya esta urgencia, estimando que más de 2.2 mil millones de personas viven con algún tipo de deficiencia visual. Si bien una gran parte de esta cifra corresponde a errores refractivos no corregidos y cataratas —condiciones tratables—, las causas crónicas e irreversibles como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el glaucoma y la retinopatía diabética constituyen el núcleo del

desafío a largo plazo (Organización Mundial de la Salud, 2021).

El impacto de esta condición va más allá de la estadística. A nivel individual, se asocia con un riesgo elevado de caídas, aislamiento social y comorbilidades psiquiátricas como la depresión y la ansiedad. A nivel socioeconómico, la carga es inmensa, implicando costos directos de atención médica y costos indirectos derivados de la pérdida de productividad y la necesidad de cuidadores.

Este capítulo se propone ofrecer una visión exhaustiva y actualizada de los avances más significativos en el campo de la pérdida crónica de la visión durante los últimos cinco años. Analizaremos en profundidad la evolución en la comprensión de su fisiopatología, la revolución en las herramientas diagnósticas impulsada por la inteligencia artificial, las innovadoras terapias farmacológicas y génicas que están cambiando el pronóstico de enfermedades antes intratables, y el crucial papel de la tecnología de asistencia en la mejora de la autonomía del paciente. El objetivo es proporcionar un recurso integral que refleje el dinamismo de un campo de la medicina que lucha incansablemente contra la oscuridad.

Principales Etiologías de la Ceguera Crónica: Avances en la Comprensión Fisiopatológica

Para combatir eficazmente la pérdida de visión, es fundamental comprender los mecanismos moleculares y celulares que subyacen a cada enfermedad. La investigación reciente ha desentrañado vías biológicas clave, abriendo la puerta a nuevas dianas terapéuticas.

Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)

La DMAE sigue siendo la principal causa de ceguera legal en personas mayores de 65 años en el mundo industrializado. Afecta la mácula, la región central de la retina responsable de la visión aguda y detallada.

- DMAE Atrófica (Atrofia Geográfica):**
 Representando el 85-90% de los casos, esta forma se caracteriza por la muerte progresiva de las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR), seguida de la pérdida de fotorreceptores. Durante años, fue considerada una condición sin tratamiento. Los avances de los últimos cinco años han sido revolucionarios, consolidando el papel del sistema del complemento como un mediador clave de la enfermedad. La hipótesis principal es que una desregulación crónica de la cascada del complemento en la retina conduce a una inflamación local de bajo grado (parainflamación) y a la activación de la vía lítica, que daña directamente las células del EPR. Esta comprensión llevó al desarrollo de los primeros fármacos aprobados para la atrofia geográfica: pegcetacoplan y avacincaptad pegol, ambos dirigidos a inhibir componentes clave (C3 y C5, respectivamente) de esta cascada. Los ensayos clínicos demostraron que, si bien no restauran la visión, sí ralentizan significativamente la tasa de crecimiento de las lesiones atróficas (Liao et al., 2020; Jaffe et al., 2023). La investigación actual también explora el papel del estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la acumulación de lipofuscina como factores contribuyentes.
- DMAE Neovascular (Húmeda):** Esta forma, aunque menos común, es más agresiva. Se caracteriza por la neovascularización coroidea (NVC), el crecimiento de vasos sanguíneos anormales desde la coroides hacia la retina. Estos vasos son frágiles y tienden a filtrar líquido y sangre, causando un daño rápido a la mácula. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es el principal impulsor de este proceso. Si bien las terapias anti-VEGF han sido el estándar de oro durante más de una década, la investigación reciente se ha centrado en dos áreas:



Figura 1. Retinografía de un paciente con Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) de tipo neovascular (húmeda). Se observa una lesión macular con hemorragia subretiniana y edema, resultado de la fuga de vasos sanguíneos anormales que dañan la visión central. **Fuente:** AAO – Macular degeneration, Pictures & Videos

1. **Identificar otras vías angiogénicas:** Se ha demostrado que la vía de la angiopoyetina-2 (Ang-2) también juega un papel crucial en la desestabilización vascular. Ang-2 actúa sinérgicamente con el VEGF, promoviendo la permeabilidad vascular y la inflamación. Este descubrimiento fue la base para el desarrollo de anticuerpos biespecíficos como el faricimab (Heier et al., 2022).
2. **Comprender la fibrosis:** La fibrosis subretiniana es una complicación tardía y grave de la DMAE húmeda que conduce a una pérdida de visión irreversible. Se están investigando los mecanismos que llevan a la formación de estas cicatrices para desarrollar terapias antifibróticas.

Glaucoma

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva, a menudo asociada con una presión intraocular (PIO) elevada, que causa un patrón característico de pérdida de campo visual periférico. Es la principal causa de ceguera irreversible a nivel mundial.

La comprensión moderna del glaucoma ha evolucionado desde un modelo puramente mecánico (daño por presión en la cabeza del nervio óptico) a un modelo neurodegenerativo complejo. Se reconoce que, si bien la PIO es el principal factor de riesgo modificable, la vulnerabilidad del nervio óptico varía enormemente entre individuos. Los avances recientes han iluminado varios mecanismos celulares que contribuyen a la muerte de las células ganglionares de la retina (CGR), las neuronas que conectan el ojo con el cerebro:

- **Disfunción Mitocondrial y Estrés Oxidativo:** Las CGR son células con una altísima demanda energética. Se ha demostrado que en el glaucoma, las mitocondrias de estas células se vuelven disfuncionales, produciendo menos energía (ATP) y más especies reactivas de oxígeno, lo que conduce al estrés oxidativo y la apoptosis (muerte celular programada). Esto ha impulsado la investigación de terapias neuroprotectoras que apoyan la salud mitocondrial, como la nicotinamida (vitamina B3), un precursor del NAD⁺, una molécula esencial para el metabolismo energético celular (Hui et al., 2021).
- **Neuroinflamación:** Se ha observado una activación crónica de la microglía y los astrocitos (las células inmunitarias y de soporte de la retina) en el ojo glaucomatoso. Esta respuesta inflamatoria, aunque inicialmente protectora, puede volverse perjudicial con el tiempo, liberando citoquinas proinflamatorias y otros factores que contribuyen a la muerte neuronal (Weinreb, Aung, & Medeiros, 2021).

- **Deterioro del Transporte Axonal:** El axón de la CGR es una prolongación larga que forma el nervio óptico. El estrés mecánico en la lámina cribosa (la estructura por donde los axones salen del ojo) puede interrumpir el transporte de factores de supervivencia esenciales desde el cerebro hasta el cuerpo celular en la retina, desencadenando la apoptosis.

Retinopatía Diabética

Esta es la complicación ocular más común de la diabetes mellitus y una de las principales causas de ceguera en la población en edad laboral. La hiperglucemia crónica daña los pequeños vasos sanguíneos de la retina.

La investigación de los últimos años ha refinado nuestra comprensión de su progresión en dos etapas clave:

- **Fase No Proliferativa:** Inicialmente, los capilares retinianos se debilitan, provocando microaneurismas y fugas de fluido (edema macular diabético) o sangre (hemorragias). La isquemia (falta de oxígeno) resultante es un factor clave.

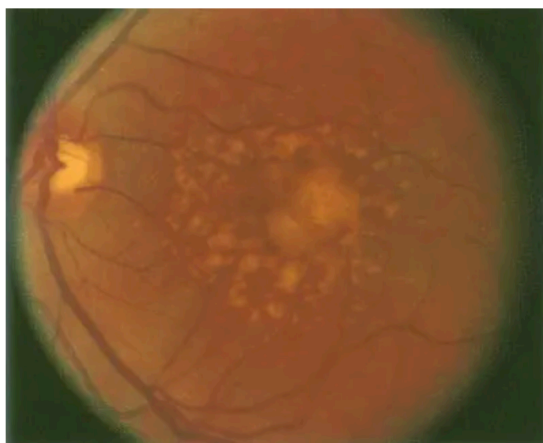


Figura 2. Retinopatía diabética con edema macular clínicamente significativo y severo. La imagen muestra masivos exudados duros formando un "circulo macular", indicativo de

*una fuga vascular crónica y severa que amenaza gravemente la visión. **Fuente:** AAO – Macular degeneration, Pictures & Videos.*

- **Fase Proliferativa:** En respuesta a la isquemia, la retina libera altos niveles de VEGF, lo que desencadena la neovascularización. Estos nuevos vasos son anormales, crecen en la superficie de la retina y en el vítreo, y pueden causar hemorragias vítreas masivas y desprendimiento de retina por tracción. Además del VEGF, se ha identificado el papel de factores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y diversas interleucinas en la ruptura de la barrera hemato-retiniana (Wong et al., 2021).

La Revolución del Diagnóstico: Precisión y Predicción en la Era Digital

La capacidad de detectar enfermedades oculares crónicas en sus etapas más tempranas es fundamental para preservar la visión. El último quinquenio ha sido testigo de un salto cualitativo en las herramientas diagnósticas, pasando de la simple observación a la cuantificación precisa y la predicción basada en inteligencia artificial.

Inteligencia Artificial (IA) y Aprendizaje Profundo (Deep Learning)

La IA ha dejado de ser un concepto futurista para convertirse en una realidad clínica en la oftalmología. Los algoritmos de aprendizaje profundo, entrenados con cientos de miles de imágenes retinianas, son ahora capaces de identificar patrones patológicos sutiles que pueden pasar desapercibidos para el ojo humano.

- **Cribado Autónomo:** El mayor impacto hasta la fecha ha sido en el cribado de la retinopatía diabética. Sistemas como IDx-DR y EyeArt AI son los primeros sistemas de diagnóstico autónomos autorizados por la FDA. Funcionan en entornos de atención primaria: un técnico toma una retinografía del paciente, la sube a la

nube y, en menos de un minuto, el algoritmo proporciona un informe que indica si existe retinopatía diabética más que leve y si se requiere una derivación a un oftalmólogo. Esto democratiza el acceso al cribado, especialmente en áreas rurales o con escasez de especialistas, permitiendo una intervención temprana (Abràmoff et al., 2020).

- **Detección y Predicción en Glaucoma:** El glaucoma es particularmente desafiante de diagnosticar precozmente. Los algoritmos de IA están siendo entrenados para analizar de forma combinada múltiples fuentes de datos: imágenes del nervio óptico de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), mediciones del campo visual y datos clínicos del paciente. Estos modelos no solo pueden detectar el glaucoma con mayor sensibilidad, sino que también están empezando a predecir la tasa de progresión futura de la enfermedad para un paciente individual. Esto permite una gestión personalizada del tratamiento, intensificándolo en pacientes de alto riesgo y evitando el sobretratamiento en aquellos con progresión lenta (Medeiros, Jammal, & Thompson, 2021).
- **Cuantificación en DMAE:** En la DMAE atrófica, la IA se utiliza para delinear y cuantificar con precisión el área de atrofia geográfica en las imágenes de OCT. Esta medición automatizada y objetiva es más fiable que la manual y se ha convertido en el estándar para los ensayos clínicos de nuevas terapias. En la DMAE húmeda, la IA puede identificar y cuantificar el fluido intrarretiniano y subretiniano, ayudando a los médicos a tomar decisiones sobre la necesidad de retratamiento con anti-VEGF (Schmidt-Erfurth et al., 2022).

Avances en Tecnologías de Imagen

La tecnología subyacente que alimenta a la IA también ha seguido evolucionando a un ritmo vertiginoso.

- **Tomografía de Coherencia Óptica (OCT):** La OCT sigue siendo la piedra angular del diagnóstico retiniano. Las innovaciones recientes incluyen:
 - **Angiografía por OCT (OCT-A):** Esta técnica sin contraste ha madurado significativamente. Los nuevos algoritmos de "barrido" han mejorado la calidad de la imagen y reducido los artefactos de movimiento. La OCT-A es ahora crucial para detectar membranas neovasculares en la DMAE húmeda, evaluar la isquemia macular en la retinopatía diabética y estudiar la perfusión del nervio óptico en el glaucoma (Ghasemi Falavarjani et al., 2020).

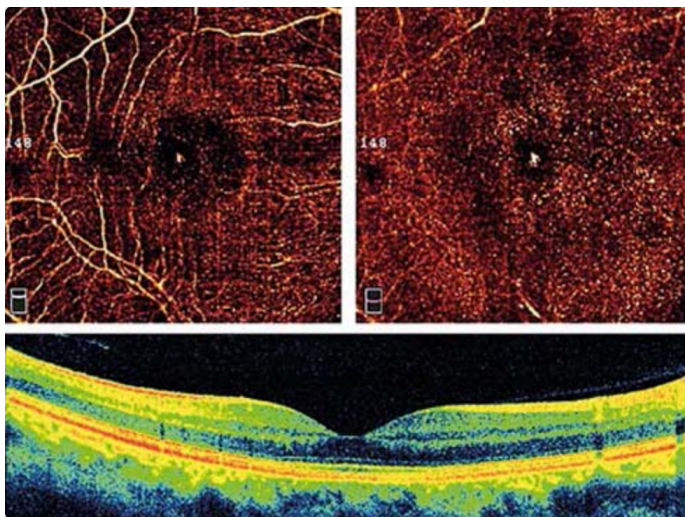


Figura 3. Imagen avanzada de la retina que combina dos tecnologías. Arriba: La Angiografía por OCT (OCT-A) muestra un mapa detallado de los vasos sanguíneos sin usar inyecciones de contraste. Abajo: La OCT estructural muestra un corte transversal de las capas de la retina. Juntas, permiten un diagnóstico temprano y preciso de enfermedades maculares. **Fuente:** PAAO – OCT Angiografía

- **OCT de Fuente de Barrido (*Swept-Source OCT*):** Utilizando una longitud de onda de luz más larga y velocidades de escaneo ultrarrápidas, esta tecnología permite una penetración más profunda en los tejidos. Esto ha mejorado drásticamente la visualización de la coroides (clave en la DMAE) y de las estructuras profundas del nervio óptico, como la lámina cribosa (clave en el glaucoma) (Reif et al., 2021).
- **Imagen de Campo Amplio (*Ultra-widefield Imaging*):** Las cámaras retinianas tradicionales solo capturan una pequeña porción central de la retina (30-50 grados). Los sistemas de campo amplio pueden capturar hasta 200 grados en una sola imagen, permitiendo la visualización de la retina periférica. Esto ha sido transformador para el manejo de la retinopatía diabética, ya que ha demostrado que la presencia de lesiones en la periferia es un fuerte predictor de progresión de la enfermedad, incluso cuando el centro de la retina parece relativamente sano.

Genética y Biomarcadores

La medicina de precisión está llegando a la oftalmología. El diagnóstico genético es ahora el estándar de atención para las distrofias hereditarias de la retina (DHR). Conocer la mutación genética específica no solo confirma el diagnóstico, sino que también es un requisito previo para acceder a terapias génicas. Paneles de secuenciación de nueva generación (NGS) pueden analizar cientos de genes asociados a DHR a partir de una sola muestra de sangre, proporcionando un diagnóstico molecular preciso en semanas.

Además, la búsqueda de biomarcadores en sangre o en el humor acuoso está en marcha para enfermedades complejas como la DMAE y el glaucoma. El objetivo es encontrar moléculas que puedan indicar el riesgo de una persona de

desarrollar la enfermedad o predecir su tasa de progresión, permitiendo una intervención aún más temprana.

Fronteras Terapéuticas: De la Ralentización a la Restauración

El arsenal terapéutico para combatir la pérdida crónica de la visión se ha expandido drásticamente. Las innovaciones no solo buscan mejorar la eficacia de los tratamientos existentes, sino también abordar enfermedades que hasta ahora no tenían cura.

Farmacoterapia de Vanguardia: Mayor Durabilidad y Nuevos Mecanismos de Acción

El paradigma de tratamiento para enfermedades como la DMAE húmeda y el edema macular diabético ha estado dominado por las inyecciones intravítreas frecuentes de agentes anti-VEGF (mensuales o bimensuales). Esta alta carga de tratamiento es un desafío tanto para los pacientes como para los sistemas de salud. La innovación en los últimos cinco años se ha centrado en resolver este problema.

- **Agentes de Mayor Duración:**
 - **Brolucizumab:** Aprobado en 2019, es un fragmento de anticuerpo de molécula pequeña que permite una mayor concentración molar en la inyección, ofreciendo una potente supresión del VEGF. Aunque permite a muchos pacientes extender el tratamiento a cada 12 semanas, su uso se ha visto atemperado por un mayor riesgo de inflamación intraocular y vasculitis oclusiva, lo que requiere una cuidadosa selección y monitorización de los pacientes.
 - **Faricimab:** Aprobado en 2022, es el primer anticuerpo biespecífico para uso intraocular. Se une e inhibe tanto al VEGF-A como a la Angiopoyetina-2 (Ang-2). Al bloquear estas dos

vías, no solo reduce las fugas vasculares sino que también estabiliza los vasos sanguíneos. Los ensayos clínicos TENAYA y LUCERNE demostraron que Faricimab, administrado en intervalos de hasta 16 semanas, no era inferior a aflibercept administrado cada 8 semanas, logrando una durabilidad sin precedentes con un excelente perfil de seguridad (Heier et al., 2022).

- **Sistemas de Liberación Sostenida:**

- **Port Delivery System (PDS) con Ranibizumab (Susvimo®):** Aprobado en 2021, este dispositivo representa un cambio de paradigma. Es un implante intraocular permanente, del tamaño de un grano de arroz, que se inserta quirúrgicamente en la pared del ojo. El implante se llena con una formulación concentrada de ranibizumab y libera el fármaco de forma continua y pasiva en la cavidad vítrea. Solo necesita ser rellenado en un procedimiento ambulatorio cada 6 meses, eliminando la necesidad de inyecciones frecuentes. El ensayo Archway demostró su eficacia y seguridad, ofreciendo una alternativa para pacientes que luchan con la carga del tratamiento convencional (Khanani et al., 2022).
- **Implantes para Glaucoma:** Para mejorar la adherencia al tratamiento del glaucoma, que a menudo requiere la instilación diaria de colirios, se han desarrollado implantes biodegradables como **Durysta®**. Este diminuto implante, que contiene bimatoprost, se inyecta en la cámara anterior del ojo en un procedimiento de consultorio y libera lentamente el fármaco

durante 4-6 meses para reducir la PIO (Medeiros et al., 2020).

Terapia Génica: Convirtiendo el Código Genético en Visión

La terapia génica ha pasado de ser una promesa experimental a una realidad clínica en oftalmología, el campo que lidera su aplicación en medicina. El ojo es un órgano ideal para esta terapia debido a su tamaño pequeño, su compartimentalización (lo que limita la diseminación sistémica del vector) y su privilegio inmune.

- **Voretigene Neparvovec-rzyl (Luxturna®):** La aprobación de Luxturna® para la distrofia retiniana causada por mutaciones bialélicas en el gen *RPE65* fue un hito histórico. La terapia utiliza un vector viral adeno-asociado (AAV2) modificado para entregar una copia correcta del gen *RPE65* directamente a las células del EPR. El tratamiento, administrado mediante una única inyección subretiniana, ha demostrado restaurar la función visual de manera significativa y duradera en pacientes que de otro modo progresarían hacia la ceguera total (Ciulla et al., 2023).
- **La Expansión de la Terapia Génica:** El éxito de Luxturna® ha abierto la compuerta a una intensa actividad investigadora. Actualmente, hay docenas de ensayos clínicos en marcha para otras distrofias hereditarias de la retina, incluyendo:
 - **Retinosis Pigmentaria Ligada al Cromosoma X (RPGR):** Varios programas en fase avanzada están mostrando resultados prometedores en la ralentización de la pérdida de visión.
 - **Coroideremia:** Esta enfermedad ligada al cromosoma X causa una degeneración

progresiva de la coroides y la retina. Los ensayos de terapia génica han demostrado la capacidad de preservar la visión en los pacientes tratados.

- **Acromatopsia:** Ensayos para las formas más comunes de esta enfermedad (causada por mutaciones en *CNGA3* y *CNGB3*) han mostrado mejoras en la sensibilidad a la luz y la agudeza visual.
- **DMAE y Glaucoma:** La terapia génica también se está explorando para enfermedades más comunes. Para la DMAE húmeda, se están desarrollando terapias que programan a las células del ojo para que produzcan sus propias proteínas anti-VEGF, con el objetivo de lograr un efecto "una vez y listo". Para el glaucoma, se investigan genes que podrían conferir neuroprotección a las células ganglionares.

Terapias Celulares y Neuroprotección: Reemplazando lo Perdido y Protegiendo lo que Queda

Cuando las células de la retina ya se han perdido, la terapia génica no es suficiente. Aquí es donde entran en juego las terapias celulares, con el objetivo de reemplazar las células muertas.

- **Terapia con Células Madre:** La investigación más avanzada se centra en la DMAE atrófica. Se están llevando a cabo ensayos clínicos en fase inicial que trasplantan células del EPR derivadas de células madre embrionarias o de células madre pluripotentes inducidas (iPSC). Estas células se cultivan en un laboratorio como un parche monocapa y se implantan quirúrgicamente bajo la retina para reemplazar al EPR dañado. Los resultados preliminares han demostrado que el trasplante es factible y seguro, con algunos indicios de mejora visual en ciertos pacientes (Song et

al., 2020). El desafío principal sigue siendo la integración de las células trasplantadas y la prevención del rechazo.

- **Estrategias de Neuroprotección:** En enfermedades como el glaucoma, el objetivo principal es mantener vivas las células ganglionares existentes. Como se mencionó anteriormente, la nicotinamida (vitamina B3) ha surgido como un candidato prometedor. Un ensayo clínico de fase II demostró que la suplementación oral con altas dosis de nicotinamida mejoraba la función de las células ganglionares en pacientes con glaucoma. Ahora se están planificando ensayos de fase III para confirmar si puede ralentizar la progresión de la enfermedad a largo plazo (Hui et al., 2021).

Tecnología de Asistencia y Rehabilitación Visual: Recuperando la Independencia

Cuando la pérdida de visión es avanzada y no puede ser revertida por los tratamientos actuales, la tecnología y la rehabilitación son fundamentales para maximizar la función visual restante y mejorar la calidad de vida. Este campo ha experimentado una innovación notable, impulsada por los avances en la inteligencia artificial, la computación portátil y la neurociencia.

Dispositivos de Aumento y Lectura Inteligentes

Las lupas tradicionales han sido superadas por dispositivos electrónicos que ofrecen una funcionalidad mucho mayor.

- **Lupas Electrónicas Portátiles y de Sobremesa:** Estos dispositivos utilizan una cámara para capturar texto o imágenes y mostrarlos en una pantalla con alto contraste, magnificación ajustable y modos de color personalizables. Permiten a las personas con baja visión leer correo, libros y etiquetas de productos con mayor facilidad.

- **"Gafas Inteligentes" y Dispositivos de Realidad Aumentada:** Este es uno de los campos de más rápido crecimiento. Dispositivos como OrCam MyEye, Envision Glasses y eSight están cambiando las reglas del juego.
 - **OrCam y Envision:** Se montan en la patilla de cualquier gafa. Utilizan una cámara en miniatura y algoritmos de IA para leer texto en voz alta (desde un libro hasta un cartel en la calle), reconocer rostros, identificar productos, detectar colores e incluso describir una escena. La información se transmite al usuario a través de un pequeño altavoz o un auricular, proporcionando una independencia sin precedentes (Stephenson, 2021).
 - **eSight y otras gafas de realidad aumentada:** Están diseñadas para personas con algo de visión útil. Proyectan una imagen de video magnificada y mejorada en contraste directamente frente a los ojos del usuario, utilizando la parte más sana de su retina. Esto puede mejorar drásticamente la agudeza visual y permitir actividades que antes eran imposibles.

Prótesis Retinianas y la Frontera de la Visión Artificial

Para pacientes con ceguera profunda debido a la pérdida de fotorreceptores (como en la retinosis pigmentaria avanzada), las prótesis retinianas o "ojos biónicos" buscan restaurar una forma básica de visión. Estos sistemas funcionan eludiendo los fotorreceptores dañados y estimulando eléctricamente las células ganglionares supervivientes.

- **Evolución de la Tecnología:** El sistema Argus II fue el pionero, pero su fabricante cesó la producción. Sin embargo, la investigación no se ha detenido. Nuevos

sistemas en desarrollo, como el sistema PRIMA (de Pixium Vision) en Francia, utilizan implantes subretinianos más pequeños y con mayor densidad de electrodos, con el objetivo de proporcionar una visión más nítida. Otros, como el sistema Orion (de Second Sight), eluden el ojo por completo y estimulan directamente la corteza visual del cerebro, una opción para pacientes cuyo nervio óptico también está dañado.

Optogenética: Reprogramando la Retina para Ver la Luz

La optogenética es una de las estrategias más innovadoras y prometedoras para restaurar la visión. Combina la terapia génica y la tecnología de estimulación lumínica.

- **El Mecanismo:** El proceso implica el uso de un vector viral (similar al de la terapia génica) para introducir un gen que codifica una proteína sensible a la luz, llamada opsina (a menudo derivada de algas), en las células ganglionares de la retina. Normalmente, estas células no son sensibles a la luz; solo transmiten las señales de los fotorreceptores. La optogenética las "reprograma" para que se conviertan ellas mismas en células fotosensibles.
- **Primer Éxito en Humanos:** En 2021, se publicó un hito en la revista *Nature Medicine*: el primer informe de una restauración parcial de la visión en un paciente ciego con retinosis pigmentaria mediante esta técnica. El paciente, que solo podía percibir la presencia o ausencia de luz, después del tratamiento y con el uso de unas gafas especiales que proyectan luz de una longitud de onda específica sobre su retina, pudo percibir y contar objetos sobre una mesa. Este fue un momento crucial que demostró que el concepto funciona en humanos (Sahel et al., 2021). La investigación actual se centra en mejorar la sensibilidad y la resolución de la visión restaurada.

Rehabilitación Visual Integral

La tecnología es solo una parte de la solución. La rehabilitación visual es un proceso multidisciplinario que enseña a las personas a utilizar su visión restante de la manera más eficaz posible. Incluye:

- **Entrenamiento en Baja Visión:** Terapeutas especializados enseñan técnicas como el uso de la visión excéntrica (utilizar una parte sana de la retina periférica para ver) y el escaneo visual.
- **Orientación y Movilidad:** Se entrena a los pacientes en el uso del bastón blanco, la navegación y el uso del transporte público.
- **Tecnología de Asistencia:** Se evalúa al paciente para determinar qué dispositivos (desde lupas hasta aplicaciones de smartphone) son los más adecuados para sus necesidades específicas.
- **Apoyo Psicosocial:** Es fundamental para ayudar a los pacientes y a sus familias a adaptarse a la pérdida de visión.

El Impacto Psicosocial y Socioeconómico: La Carga Invisible

La pérdida crónica de la visión impone una carga que va mucho más allá del deterioro físico. Sus repercusiones en la salud mental, la independencia y la estabilidad económica son profundas y, a menudo, subestimadas. Abordar estos aspectos es tan crucial como el tratamiento médico.

La Dimensión Psicológica

El diagnóstico de una enfermedad ocular crónica progresiva es un evento que altera la vida. Los pacientes a menudo atraviesan un proceso de duelo similar al de otras pérdidas significativas,

que incluye negación, ira, negociación, depresión y, finalmente, aceptación.

- **Depresión y Ansiedad:** La prevalencia de la depresión mayor en adultos mayores con deficiencia visual es hasta tres veces mayor que en sus pares con visión normal. El miedo a la ceguera total, la pérdida de la capacidad para disfrutar de pasatiempos, la dificultad para reconocer a sus seres queridos y el aumento de la dependencia pueden generar sentimientos de desesperanza y ansiedad. Un estudio longitudinal reciente confirmó que la progresión de la pérdida de visión está directamente correlacionada con un aumento de los síntomas depresivos, y que factores como el apoyo social y las estrategias de afrontamiento proactivas pueden mitigar este efecto (van der Aa et al., 2022).
- **Aislamiento Social:** La dificultad para navegar en entornos sociales, reconocer expresiones faciales y hacer contacto visual puede llevar a las personas a retirarse de las actividades sociales. Este aislamiento puede exacerbar los sentimientos de soledad y depresión, creando un círculo vicioso.
- **Síndrome de Charles Bonnet:** Es una condición común pero poco diagnosticada en la que las personas con pérdida de visión experimentan alucinaciones visuales complejas y vívidas. Saben que las alucinaciones no son reales, pero pueden ser angustiantes. Es crucial educar a los pacientes sobre este síndrome para que no teman estar perdiendo la cordura.

La Carga Socioeconómica

El costo de la pérdida de visión para la sociedad es astronómico. Se compone de costos directos, indirectos y de calidad de vida.

- **Costos Directos:** Incluyen los gastos de consultas médicas, cirugías, medicamentos, dispositivos de baja visión y servicios de rehabilitación. Los nuevos tratamientos, aunque muy eficaces, a menudo tienen un costo elevado.
- **Costos Indirectos:** Suelen ser aún mayores. Comprenden la pérdida de productividad laboral tanto de los pacientes (que pueden tener que jubilarse anticipadamente) como de sus cuidadores (que a menudo son familiares que deben reducir sus horas de trabajo).
- **Calidad de Vida:** El impacto en la calidad de vida se puede medir utilizando métricas como los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC o QALYs). La pérdida de visión tiene uno de los mayores impactos negativos en los AVAC, comparable al de enfermedades sistémicas graves.

La siguiente tabla resume el impacto global estimado, basándose en los datos más recientes.

Condición	Prevalencia Global Estimada (2020)	Población Principalmente Afectada	Impacto Global Anual Estimado (Costos Directos e Indirectos)
DMAE (Todas las formas)	~196 millones	Adultos > 60 años	> \$340 mil millones USD
Glaucoma (Todas las formas)	~80 millones	Adultos > 40 años	> \$150 mil millones USD
Retinopatía Diabética	~103 millones (de 463 millones con diabetes)	Pacientes diabéticos	> \$50 mil millones USD

Fuente: Adaptado de Flaxman et al., 2022 y informes del Vision Loss Expert Group (VLEG) y GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators.

Salud Pública, Prevención y Estrategias Globales

Dado el creciente número de personas afectadas por la pérdida crónica de visión, las estrategias de salud pública y la prevención son más importantes que nunca. El enfoque está cambiando de un modelo puramente reactivo (tratar la enfermedad una vez que aparece) a un modelo proactivo centrado en la prevención, la detección temprana y la atención integrada.

1. Programas de Cribado y Detección Precoz

La clave para prevenir la ceguera es detectar las enfermedades en una etapa asintomática.

- **Cribado de Retinopatía Diabética:** Se considera uno de los programas de cribado más costo-efectivos en medicina. Las directrices internacionales recomiendan que todos los pacientes diabéticos se sometan a un examen de fondo de ojo anual. La implementación de la telemedicina y la IA en estos programas está permitiendo ampliar su alcance y eficiencia.
- **Cribado de Glaucoma:** Es más complejo debido a la naturaleza insidiosa de la enfermedad. Las estrategias se centran en el cribado oportunista de individuos de alto riesgo (mayores de 40 años, con antecedentes familiares, de ascendencia africana o hispana).
- **Concienciación sobre la DMAE:** Las campañas de salud pública se centran en educar a la población sobre los primeros síntomas de la DMAE (como la visión ondulada, detectada con la rejilla de Amsler) y la importancia de los exámenes oculares regulares a partir de los 50 años.

Modificación de Factores de Riesgo

Muchas de las principales causas de ceguera están relacionadas con factores de riesgo modificables.

- **Control Sistémico:** Para la retinopatía diabética, el control estricto de la glucemia, la presión arterial y los lípidos es la intervención más eficaz para prevenir la aparición y progresión de la enfermedad.
- **Estilo de Vida:** Para la DMAE, se ha demostrado que el tabaquismo es el factor de riesgo modificable más importante, duplicando o triplicando el riesgo. Una dieta rica en verduras de hoja verde, pescado y antioxidantes (como la recomendada en los estudios AREDS/AREDS2) puede reducir el riesgo de progresión a las formas avanzadas de la enfermedad.
- **Protección UV:** La exposición crónica a la luz ultravioleta puede contribuir al desarrollo de cataratas y, posiblemente, de DMAE. El uso de gafas de sol con protección UV se promueve como una medida preventiva simple.

Iniciativas Globales y Acceso a la Atención

La Organización Mundial de la Salud ha impulsado iniciativas como "Visión 2020: El Derecho a Ver" y ahora promueve la "Atención Ocular Integrada y Centrada en la Persona". El objetivo es integrar los servicios de atención ocular en los sistemas de salud nacionales, desde la atención primaria hasta los centros especializados.

Sin embargo, persisten enormes desigualdades. La gran mayoría de las personas con discapacidad visual vive en países de ingresos bajos y medios, donde el acceso a oftalmólogos, equipos de diagnóstico y tratamientos avanzados es extremadamente limitado. Superar estas barreras requiere inversión en infraestructura, formación de personal sanitario y la adopción de tecnologías de bajo costo y alta eficacia, como el cribado basado en IA.

El Futuro de la Oftalmología: Hacia la Regeneración y la Personalización

El ritmo de la innovación en oftalmología es exponencial. Si miramos hacia el final de esta década y más allá, varias áreas de investigación prometen transformar radicalmente el manejo de la pérdida crónica de la visión, moviéndose del concepto de "tratamiento" al de "cura" y "regeneración".

Medicina Regenerativa: Más Allá del Reemplazo Celular

Si bien la terapia con células madre para reemplazar células perdidas es prometedora, el objetivo final de la medicina regenerativa es estimular al propio cuerpo para que se repare a sí mismo.

- **Activación de Células Madre Endógenas:** A diferencia de los peces y anfibios, la retina de los mamíferos tiene una capacidad de regeneración muy limitada. Sin embargo, se ha descubierto que en la periferia de la retina existen células (células de Müller) que tienen un potencial latente de células madre. La investigación está explorando formas de "despertar" estas células utilizando cócteles de factores de crecimiento para que se diferencien en nuevos fotorreceptores o neuronas retinianas, regenerando el tejido dañado desde dentro.
- **Edición Genética con CRISPR-Cas9:** Esta revolucionaria tecnología permite "editar" el ADN con una precisión sin precedentes. Para las distrofias hereditarias, en lugar de simplemente añadir un gen nuevo (terapia de aumento), CRISPR podría usarse para corregir directamente la mutación en el propio genoma del paciente. Los primeros ensayos clínicos en humanos utilizando CRISPR para una forma de amaurosis congénita de Leber ya han comenzado, marcando una nueva era en la terapia génica.

Neuroprotección y Mejora de la Función

Para enfermedades como el glaucoma, donde el objetivo es proteger las neuronas, el futuro reside en terapias que mejoren la resiliencia celular.

- **Terapia con Factores Neurotróficos:** Se están investigando estrategias de terapia génica para hacer que las células de la retina produzcan de forma continua factores de crecimiento como el factor neurotrófico ciliar (CNTF) o el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que han demostrado proteger a las células ganglionares de la muerte.

Integración Cerebro-Máquina y Óptica Avanzada

- **Prótesis Corticales:** Como se mencionó, para los pacientes en los que tanto el ojo como el nervio óptico están dañados, la estimulación directa de la corteza visual del cerebro es la única opción. Los avances en la miniaturización de electrodos y los algoritmos de decodificación neural podrían permitir en el futuro la creación de patrones de visión artificial mucho más complejos y funcionales.
- **Óptica Adaptativa:** Esta tecnología, tomada de la astronomía, puede corregir las aberraciones ópticas del ojo en tiempo real, permitiendo obtener imágenes de la retina a nivel celular en pacientes vivos. Esto permitirá a los médicos observar la muerte de un solo fotorreceptor o la respuesta de una célula a un tratamiento, llevando el diagnóstico y el seguimiento a un nivel de precisión inimaginable.

El Papel Central de los "Big Data" y la Medicina Personalizada

El futuro de la atención oftalmológica será eminentemente personalizado. La integración de datos genómicos, imágenes de

alta resolución, datos de seguimiento remoto (por ejemplo, PIO en el hogar) y datos de estilo de vida en grandes plataformas de "big data" permitirá a los algoritmos de IA predecir el riesgo individual de un paciente, su trayectoria de enfermedad más probable y su respuesta a diferentes terapias. Esto permitirá a los médicos pasar de un enfoque de "talla única" a un plan de tratamiento verdaderamente personalizado para cada individuo.

Conclusión: Una Nueva Era de Esperanza en la Lucha Contra la Ceguera

La pérdida crónica de la visión, una condición que durante siglos fue sinónimo de un declive inevitable hacia la oscuridad, se encuentra hoy en el epicentro de una de las mayores revoluciones de la medicina moderna. El panorama de los últimos cinco años revela un cambio de paradigma fundamental: hemos pasado de un enfoque centrado en la gestión de las consecuencias a uno que persigue activamente la prevención, la ralentización significativa de la progresión e, incluso, la restauración de la función perdida.

La inteligencia artificial está democratizando la detección temprana, las terapias de liberación sostenida están aliviando la carga del tratamiento, y la terapia génica ha demostrado, de manera irrefutable, que las enfermedades genéticas de la retina pueden ser tratadas eficazmente. Avances como la optogenética y las terapias celulares, aunque incipientes, han abierto una ventana de esperanza para aquellos con ceguera profunda.

Sin embargo, el camino por delante sigue presentando desafíos formidables. La brecha en el acceso a estas tecnologías innovadoras entre los países de altos y bajos ingresos es una preocupación ética y de salud pública que debe ser abordada. La complejidad biológica de enfermedades como la DMAE atrófica y el glaucoma exige una investigación continua y audaz. Y, fundamentalmente, nunca debemos perder de vista al individuo detrás de la enfermedad, reconociendo el profundo

impacto psicosocial de la pérdida de visión y la necesidad de un cuidado integral y compasivo.

En última instancia, la narrativa de la pérdida crónica de la visión en el siglo XXI ya no es una de resignación, sino una de resiliencia, innovación y esperanza. Los cimientos establecidos en este último quinquenio nos aseguran que las próximas décadas traerán avances que hoy apenas podemos imaginar, acercándonos cada vez más al objetivo final: un mundo donde la ceguera prevenible sea cosa del pasado y donde la restauración de la vista sea una posibilidad real para todos.

Bibliografía Actualizada y Extendida

1. Abràmoff, M. D., Lavin, P. T., Birch, M., Shah, N., & Folk, J. C. (2020). Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *NPJ Digital Medicine*, 3(1), 39.
2. Ciulla, T. A., Hussain, R. M., Berrocal, A. M., & Nagiel, A. (2023). Voretigene Neparvovec-rzyl for RPE65-Mediated Inherited Retinal Dystrophy: A Review of the Evidence. *Ophthalmology and Therapy*, 12(1), 109-126.
3. Flaxman, S. R., Bourne, R. R. A., Resnikoff, S., Ackland, P., Braithwaite, T., ... & Taylor, H. R. (2022). Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 10(12), e1753-e1769.
4. Ghasemi Falavarjani, K., Iafe, N. A., Hubschman, J. P., & Tsui, I. (2020). An update on optical coherence tomography angiography. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*, 15(1), 93.
5. Heier, J. S., Khanani, A. M., Quezada Ruiz, C., Basu, K., Ferrone, P. J., ... & TENAYA and LUCERNE

- Investigators. (2022). Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*, 399(10326), 729-740.
6. Hui, F., Tang, J., Williams, P. A., ... & Lascaratos, G. (2021). Nicotinamide adenine dinucleotide has a neuroprotective role in glaucoma and other neurodegenerative diseases. *Cells*, 10(11), 3045.
 7. Jaffe, G. J., Westby, K., Csaky, K. G., ... & GALE Study Group. (2023). Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (GALE): a phase 3 extension study. *The Lancet Neurology*, 22(10), 887-896.
 8. Khanani, A. M., Callanan, D., Dreyer, R., ... & PDS Archway Study Group. (2022). Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related macular Degeneration: 96-Week Results from the Archway Randomized, Multicenter, Phase 3 Trial. *Ophthalmology*, 129(9), 1010-1022.
 9. Liao, D. S., Grossi, F. V., El-Harazi, S., ... & FILLY Study Group. (2020). Complement C3 inhibitor pegcetacoplan for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: a randomized phase 2 trial. *Ophthalmology*, 127(2), 186-195.
 10. Medeiros, F. A., Jammal, A. A., & Thompson, A. C. (2021). Artificial intelligence in glaucoma. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 10(4), 366-377.
 11. Medeiros, F. A., Walters, T. R., Kolko, M., ... & ARTEMIS 1 Study Group. (2020). Phase 3, randomized, 20-month study of bimatoprost implant in

- open-angle glaucoma and ocular hypertension (ARTEMIS 1). *Ophthalmology*, 127(12), 1627-1641.
12. Organización Mundial de la Salud. (2021). *Informe mundial sobre la visión*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
 13. Sahel, J. A., Boulanger-Scemama, E., Pagot, C., Arleo, A., ... & PIONEER Study Group. (2021). Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy. *Nature Medicine*, 27(7), 1223-1229.
 14. Schmidt-Erfurth, U., Bogunovic, H., Sadeghipour, A., ... & Gerendas, B. S. (2022). Machine learning and deep learning in retinal and choroidal imaging: a review. *Medical Image Analysis*, 77, 102340.
 15. Song, W. K., Park, K. M., Kim, H. J., Lee, J. H., & Choi, J. S. (2020). Treatment of macular degeneration using embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium: preliminary results in Asian patients. *Stem Cell Reports*, 14(5), 861-874.
 16. Stephenson, K. (2021). The rise of smart glasses for the blind and visually impaired. *Expert Review of Medical Devices*, 18(9), 815-817.
 17. van der Aa, H. P., van Rens, G. H., Comijs, H. C., ... & van Nispen, R. M. (2022). The longitudinal relationship between vision loss and depression and the moderating effect of psychosocial factors. *Acta Ophthalmologica*, 100(2), e447-e455.
 18. Weinreb, R. N., Aung, T., & Medeiros, F. A. (2021). The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*, 325(6), 578-589.

19. Wong, T. Y., Cheung, C. M. G., Larsen, M., ... & Yau, J. W. Y. (2021). Diabetic retinopathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 1-22.

Coriorretinopatía Serosa Central

María Gabriela Ortega Paredes

Introducción

La Coriorretinopatía Serosa Central (CSC) representa una de las maculopatías no degenerativas más comunes, situándose como una causa frecuente de consulta oftalmológica en adultos jóvenes y de mediana edad. Se define por la acumulación de líquido seroso en el espacio subretiniano, lo que resulta en un desprendimiento localizado de la retina neurosensorial a nivel de la mácula. Este fenómeno patológico interrumpe la delicada arquitectura de los fotorreceptores y su conexión con el epitelio pigmentario de la retina (EPR), desencadenando una cascada de síntomas que alteran significativamente la función visual. Los pacientes suelen describir una aparición súbita o subaguda de visión borrosa, un escotoma central o paracentral (una mancha fija en el campo visual), metamorfopsia (distorsión de las líneas rectas), micropsia (percepción de los objetos como más pequeños) y una alteración en la percepción de los colores y el contraste (discromatopsia).

La concepción clásica de la CSC como una enfermedad benigna y autolimitada, predominantemente idiopática y ligada a factores de estrés en hombres con personalidad "Tipo A", ha sido profundamente reevaluada en la última década, y especialmente en los últimos cinco años. La investigación contemporánea, impulsada por avances tecnológicos en imagenología oftálmica, ha desvelado la complejidad subyacente de esta patología. Hoy, la CSC se entiende no como un evento aislado del EPR, sino como la manifestación de una disfunción coroidea fundamental, enmarcada dentro de un espectro más amplio de trastornos conocido como "enfermedades del espectro paquicoroideo". Esta nueva perspectiva ha sido transformadora, pues vincula a la CSC con otras entidades como la epiteliopatía pigmentaria paquicoroidea, la neovascularopatía paquicoroidea y la

vasculopatía coroidea polipoidea, sugiriendo un continuo fisiopatológico compartido.

La distinción entre formas agudas y crónicas ha cobrado una importancia capital. Mientras que un episodio agudo puede resolverse sin secuelas visuales permanentes, la cronicidad — caracterizada por la persistencia del fluido o por recurrencias frecuentes— conduce a un daño estructural progresivo e irreversible en los fotorreceptores y el EPR. Esta evolución tórpida es responsable de la pérdida visual permanente que afecta a un subgrupo considerable de pacientes, desmitificando la supuesta benignidad de la enfermedad.

Este capítulo tiene como objetivo proporcionar una revisión exhaustiva y actualizada de la Coriorretinopatía Serosa Central, sintetizando el conocimiento generado en los últimos cinco años. Se explorarán en profundidad los mecanismos fisiopatológicos emergentes, con especial énfasis en la disfunción coroidea y la vía de los mineralocorticoides. Se detallarán las formas de clasificación clínica y su correlación con los hallazgos en imagen multimodal. Además, se abordará el crucial diagnóstico diferencial y se analizarán de manera crítica las modalidades de tratamiento actuales y emergentes, finalizando con una reflexión sobre el impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente.

Fisiopatología: El Paradigma de la Disfunción Coroidea

La patogénesis de la CSC es multifactorial, pero el consenso científico actual sitúa a la coroides como el epicentro del desorden. La teoría predominante postula que una disfunción en la autorregulación vascular coroidea conduce a una congestión y un aumento de la presión hidrostática, que finalmente vence la capacidad de barrera del EPR.

El Espectro de Enfermedades Paquicoroideas

El concepto de "paquicoroide" (del griego *pachys*, grueso) es la piedra angular de la fisiopatología moderna de la CSC. Se define por un engrosamiento corioideo, típicamente por encima de 300 μm , visible en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). Este engrosamiento no es uniforme, sino que se debe a una dilatación anómala de los grandes vasos de la capa de Haller, en la coroides externa, conocidos como "paquivasos".

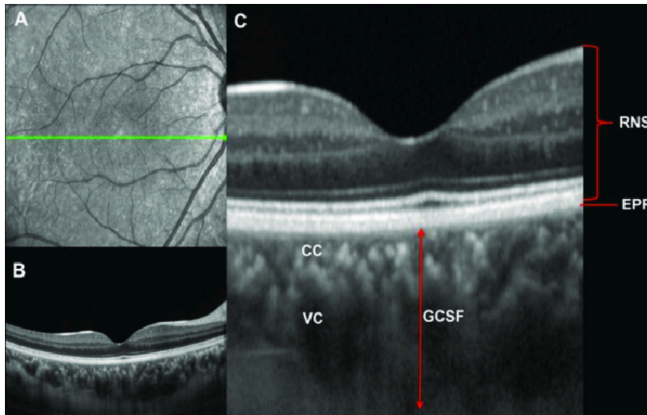


Figura 1: Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) de alta penetración ilustrando las características del espectro paquicoroideo. La imagen muestra un notable engrosamiento corioideo subfoveal (GCSF), con grandes vasos corioideos dilatados (VC, paquivasos) y una compresión de la coriocapilar (CC). Esta anatomía es la base fisiopatológica fundamental de la Coriorretinopatía Serosa Central. **Fuente:** Cruzado-Sanchez D, Tobón CA, Luglio V, Luján S. ResearchGate, 2013.

Esta dilatación crónica de los paquivasos ejerce un efecto de compresión sobre las capas corioideas internas, específicamente sobre la capa de Sattler y la coriocapilar. La coriocapilar, una red densa de capilares responsable de la nutrición del EPR y los fotorreceptores, sufre una atenuación y una reducción del flujo sanguíneo. Esta isquemia relativa y la congestión venosa aumentan la permeabilidad de la coriocapilar, permitiendo que el plasma se filtre hacia el espacio extravascular corioideo.

La Falla de la Barrera del Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR)

El EPR constituye la barrera hemato-retiniana externa, una estructura vital que, mediante sus uniones estrechas (zonula occludens), impide el paso de fluido desde la coroides hacia la retina. En el contexto de una coroides paquimatosa e hiperpermeable, el EPR se ve sometido a un estrés mecánico e isquémico constante. Eventualmente, esta barrera cede en uno o varios puntos focales, dando lugar a un "punto de fuga" a través del cual el trasudado coroideo se acumula en el espacio subretiniano. Estos puntos de fuga pueden manifestarse como pequeños desprendimientos del epitelio pigmentario (DEP) serosos o como defectos más sutiles en la integridad del epitelio. En la CSC crónica, el EPR sufre una descompensación difusa, con atrofia y pérdida de su función de bombeo iónico, lo que perpetúa la presencia de líquido.

El Eje Corticoide: Vía de los Mineralocorticoides y Mecanismo del Estrés

La bien conocida asociación entre la CSC y la exposición a corticosteroides (exógenos y endógenos) se explica a través de la vía de los receptores de mineralocorticoides (RM). Estos receptores se expresan abundantemente en las células del músculo liso y el endotelio de los vasos coroides. Tanto los mineralocorticoides (como la aldosterona) como los glucocorticoides (como el cortisol) pueden unirse y activar estos receptores.

El estrés psicológico crónico juega un papel central al desregular el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), lo que resulta en una hipercortisolemia sistémica. El cortisol elevado satura sus propios receptores de glucocorticoides (RG) y actúa de manera anómala sobre los RM coroides. La activación de los RM desencadena cascadas de señalización intracelular que promueven la vasodilatación y aumentan la permeabilidad vascular, exacerbando la congestión corioidea y la fuga de fluido. Este mecanismo no solo explica la asociación con el

estrés, sino que también fundamenta el uso de antagonistas de los RM como una terapia dirigida.

Predisposición Genética y Factores de Riesgo Sistémicos

La evidencia de una susceptibilidad genética en la CSC ha crecido sustancialmente. Estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado polimorfismos en genes como el Factor H del Complemento (CFH), que está implicado en la regulación de la inflamación, y ARMS2, asociado también a la degeneración macular asociada a la edad. Estas variantes genéticas podrían predisponer a una respuesta coroidea anómala ante los factores de riesgo.

Además de los factores ya mencionados, la investigación reciente ha consolidado la importancia de comorbilidades sistémicas que afectan la función vascular:

- **Hipertensión Arterial Sistémica:** La HTA no controlada puede alterar la autorregulación del flujo sanguíneo coroideo.
- **Apnea Obstructiva del Sueño (AOS):** La hipoxia intermitente, la hipercapnia y los picos de presión arterial asociados a la AOS inducen estrés oxidativo y disfunción endotelial en la coroides.
- **Infección por *Helicobacter pylori*:** Aunque controvertido, algunos estudios sugieren que la inflamación sistémica de bajo grado asociada a esta infección podría ser un factor contribuyente.

Clasificación Clínica: Un Espectro de Agudeza y Cronicidad

La heterogeneidad en la presentación y evolución de la CSC ha hecho necesaria una clasificación clínica rigurosa, fundamental para establecer un pronóstico y un plan de manejo adecuado.

La distinción principal se realiza entre las formas agudas y crónicas.

- **Coriorretinopatía Serosa Central Aguda:**

- **Definición y Curso Clínico:** Se define como el primer episodio de CSC o un episodio que se resuelve completamente (anatómica y funcionalmente) en un periodo de 4 a 6 meses. La sintomatología suele ser más marcada al inicio, pero tiende a mejorar progresivamente a medida que el líquido se reabsorbe.
- **Hallazgos en Imagen:** La OCT muestra un desprendimiento neurosensorial bien delimitado, con un EPR subyacente de apariencia relativamente normal. La angiografía con fluoresceína (AF) revela típicamente uno o pocos puntos de fuga focales con un patrón clásico en "humo de chimenea" o "tinta de mancha".
- **Pronóstico:** El pronóstico visual a corto plazo es generalmente excelente, con una recuperación de la agudeza visual a niveles de 20/25 o mejores en la mayoría de los casos. Sin embargo, incluso tras la resolución completa, algunos pacientes pueden persistir con secuelas sutiles como metamorfopsia leve o alteración de la sensibilidad al contraste.

- **Coriorretinopatía Serosa Central Crónica:**

- **Definición y Curso Clínico:** Esta categoría es más compleja e incluye varias formas:
 1. **CSC Persistente:** El líquido subretiniano no se resuelve después de 6 meses.

2. CSC Recurrente: Episodios agudos que se repiten, dejando poco tiempo para la recuperación retiniana entre ellos.

3. CSC Difusa (o Epiteliopatía Pigmentaria Descompensada): Áreas extensas de atrofia y alteración del EPR con líquido subretiniano superficial y fluctuante.

- **Hallazgos en Imagen:** La cronicidad induce cambios estructurales permanentes. La OCT puede mostrar, además del LSR, elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores, atrofia de la retina externa, degeneración quística intrarretiniana y la presencia de puntos hiperreflectivos (se cree que son macrófagos o lipofusina). La autofluorescencia del fondo de ojo es clave, mostrando tractos hipoautofluorescentes que se corresponden con las áreas de EPR dañado.
- **Complicaciones:** La complicación más temida de la CSC crónica es el desarrollo de Neovascularización Coroidea (NVC) de Tipo 1. La isquemia coroidea crónica y la disfunción del EPR pueden estimular la formación de nuevos vasos anómalos que crecen por debajo del EPR. Esta complicación agrava la pérdida visual y requiere un tratamiento anti-angiogénico.

Avances en el Diagnóstico por Imagen Multimodal

El diagnóstico de la CSC se basa en la demostración de líquido subretiniano macular. La imagen multimodal no solo confirma el diagnóstico, sino que es esencial para clasificar la enfermedad, descartar otras patologías y guiar el tratamiento.

Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

La OCT es la modalidad de imagen de primera línea, indispensable en cada visita. Las plataformas de OCT de dominio espectral (SD-OCT) y, más recientemente, de fuente de barrido (SS-OCT), proporcionan visualizaciones de la microanatomía retiniana y coroidea con una resolución casi histológica.

- **Evaluación Cualitativa:** Permite identificar la morfología del desprendimiento neurosensorial, la presencia de desprendimientos del EPR (DEP), el estado de la línea elipsoide (indicador de la salud de los fotorreceptores) y la presencia de material subretiniano como la fibrina.
- **Evaluación Cuantitativa (Biomarcadores):**
 - **Grosor Coroideo Subfoveal (GCS):** Un GCS > 300 μm es altamente sugestivo de una enfermedad del espectro paquicoroideo.
 - **Índice de Permeabilidad Coroidea:** Medidas avanzadas en software permiten cuantificar la vascularidad y la permeabilidad coroidea.
 - **Integridad de la Zona Elipsoide:** La disrupción de esta banda en la OCT se correlaciona directamente con un peor pronóstico visual.

Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCT-A)

Esta técnica no invasiva ha revolucionado la evaluación vascular de la mácula. En la CSC, su papel principal es la detección precoz de NVC secundaria. Permite visualizar la red de neovasos sin la necesidad de inyectar colorantes, diferenciando con alta precisión una CSC crónica de una NVC

incipiente, lo que es crucial ya que el tratamiento es completamente diferente.

Angiografías con Colorante: Fluoresceína (AF) e Indocianina Verde (ICG)

Aunque la OCT-A ha reducido su uso, las angiografías con colorante siguen siendo valiosas.

- **Angiografía con Fluoresceína (AF):** Sigue siendo el método de elección para visualizar la dinámica de los puntos de fuga activos a nivel del EPR.
- **Angiografía con Indocianina Verde (ICG):** Es fundamental para evaluar la salud de la circulación coroidea. En la CSC, la ICG muestra típicamente una hiperpermeabilidad coroidea multifocal en las fases medias de la angiografía, revelando que el área de disfunción coroidea es mucho más extensa que el punto de fuga visible en la AF. Esta información es indispensable para planificar tratamientos como la Terapia Fotodinámica.

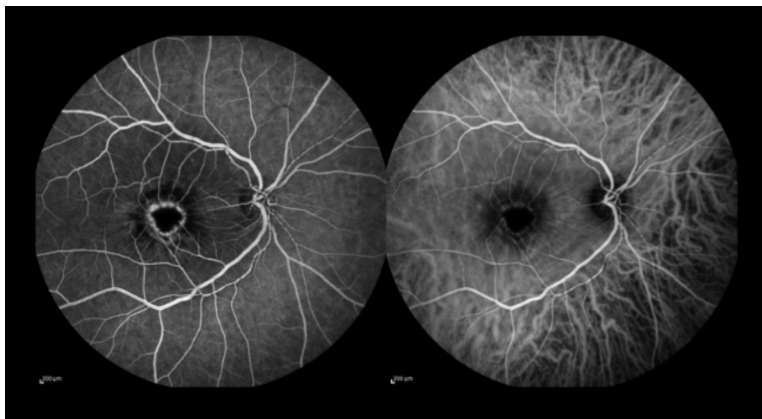


Figura 2: Angiografía con Verde de Indocianina (ICG) en fases media (izquierda) y tardía (derecha) de un paciente con Coriorretinopatía Serosa Central. La imagen de la derecha demuestra una extensa área de hiperfluorescencia, signo patognomónico de la hiperpermeabilidad coroidea subyacente. Este hallazgo no solo confirma la disfunción

vascular coroidea, sino que sirve como mapa para guiar la aplicación de la terapia fotodinámica. **Fuente:** Instituto Retina Lisboa, 2025.

Tabla 1: Hallazgos Característicos en Técnicas de Imagen Multimodal para CSC

Técnica de Imagen	Hallazgos Característicos en CSC	Utilidad Clínica Principal
Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)	Líquido subretiniano, engrosamiento coroideo (>300 μm), paquivasos, DEP, disrupción de la zona elipsoide (crónica).	Diagnóstico, seguimiento, cuantificación del fluido, identificación de biomarcadores pronósticos.
Angiografía por OCT (OCT-A)	Ausencia de neovasos en CSC pura. Permite detectar NVC secundaria en casos crónicos. Áreas de bajo flujo en la coriocapilar.	Descartar la complicación más importante (NVC), lo que cambia radicalmente el tratamiento.
Angiografía con Fluoresceína (AF)	Puntos de fuga en "tinta de mancha" o "humo de chimenea" (aguda). Hiperfluorescencia granular difusa (crónica).	Identificación y localización de la fuga activa del EPR para guiar terapias focales.
Angiografía con Indocianina Verde (ICG)	Hiperpermeabilidad vascular coroidea difusa y multifocal en fases medias. Retraso en el llenado de las venas coroideas.	Evaluar la extensión de la disfunción coroidea. Es indispensable para guiar la Terapia Fotodinámica.

Fuente: Adaptado de Boon, C. J. F., van Dijk, E. H. C., & van der Meijden, L. S. (2023). Central serous chorioretinopathy: A review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 51(3), 243-270.

Diagnóstico Diferencial: Más Allá de la CSC

La presentación de un desprendimiento seroso macular no es exclusiva de la CSC. Un diagnóstico diferencial riguroso es imperativo para evitar errores terapéuticos. La imagen multimodal es la clave para esta diferenciación.

Tabla 2: Diagnóstico Diferencial Clave de la Coriorretinopatía Serosa Central

Condición	Características Clave que la Diferencian de la CSC Clásica	Herramienta Diagnóstica Principal
NVC por DMAE	Edad del paciente (>55), presencia de drusas, hemorragia, lípidos. Coroides a menudo delgada. Membrana neovascular clara en OCT-A.	OCT-A, Angiografía con Fluoresceína
Vasculopatía a Corioidea Polipoidea (VCP)	Parte del espectro paquicoroideo, pero con una red vascular anómala y dilataciones polipoidales terminales ("hot spots") en la ICG. DEP hemorrágicos son comunes.	Angiografía con Indocianina Verde (ICG)
Enfermedades Inflamatorias (ej. VKH)	Bilateralidad, signos de inflamación (vitritis, uveítis anterior), pliegues corioideos, desprendimientos de retina bullosos. Síntomas sistémicos.	Ecografía ocular (engrosamiento corioideo difuso), ICG
Tumores Corioideos (ej. Hemangioma)	Presencia de una masa sólida corioidea, a menudo de color anaranjado. La ecografía muestra una lesión con alta reflectividad interna.	Ecografía ocular, ICG
Maculopatía por Foseta del Nervio Óptico	Desprendimiento seroso que se extiende desde una anomalía congénita en la cabeza del nervio óptico. La OCT muestra la comunicación.	OCT focalizada en el nervio óptico

Fuente: Adaptado de Gemenetzi, M., De Salvo, G., & Lotery, A. J. (2020). Central serous chorioretinopathy: An update on pathogenesis and treatment. *Eye*, 34(12), 2155-2172.

Estrategias Terapéuticas: Un Enfoque Personalizado

El manejo de la CSC ha transitado de una política de "esperar y ver" a un enfoque estratificado según la cronicidad, el impacto funcional y las características del paciente.

Observación y Manejo de Factores de Riesgo

Para un primer episodio agudo con mínimo impacto en la agudeza visual, la observación sigue siendo la primera línea. El pilar de esta aproximación es la educación del paciente y el control estricto de los factores de riesgo: cese de cualquier forma de corticoides, manejo de la hipertensión y la apnea del sueño, y la implementación de técnicas de reducción del estrés.

Terapia Fotodinámica (TFD) con Verteporfina

La TFD es considerada el tratamiento de elección (*gold standard*) para la CSC crónica que no se resuelve. Los protocolos actuales de media dosis o media fluencia han demostrado una eficacia muy alta (tasas de resolución del LSR >90%) con un perfil de seguridad excelente. El tratamiento, guiado por ICG, se dirige a las áreas de hiperpermeabilidad coroidea, induciendo una remodelación vascular que reduce la fuga.

Láser de Micropulso Subumbral

Esta modalidad utiliza trenes de pulsos de láser de muy corta duración que estimulan térmicamente al EPR sin causar daño fotocoagulativo. Es una opción no invasiva y segura, ideal para fugas focales, incluso si están bajo la fóvea. Su eficacia es moderada y puede ser necesario repetir el tratamiento, pero su seguridad lo convierte en una opción atractiva, especialmente en casos menos severos.

Terapia Farmacológica Oral: Antagonistas de los Receptores de Mineralocorticoides

El uso de eplerenona y espironolactona se basa directamente en la fisiopatología de la enfermedad. Al bloquear los RM en la coroides, estos fármacos contrarrestan el efecto de los corticoides endógenos y reducen la vasodilatación. Múltiples estudios han demostrado su capacidad para acelerar la resolución del LSR y mejorar la agudeza visual en un subgrupo de pacientes. Son una opción valiosa para pacientes con contraindicaciones para láser/TFD o con enfermedad bilateral.

Se requiere monitorización de los niveles de potasio y de la función renal.

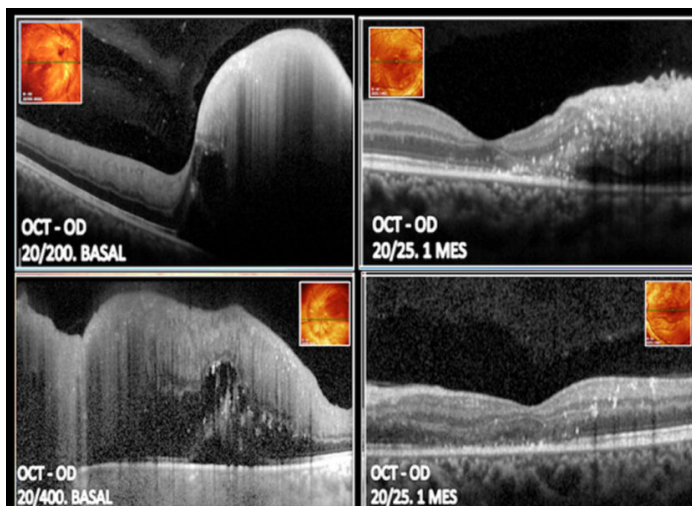


Figura 3: Seguimiento con OCT de un caso de CSC severa con respuesta exitosa al tratamiento. Las imágenes de la izquierda (Basal) muestran un desprendimiento neurosensorial masivo con fibrina subretiniana y una agudeza visual muy reducida. Las imágenes de la derecha, un mes después de la terapia, revelan una resolución casi completa del líquido subretiniano y una espectacular recuperación de la agudeza visual a 20/25, demostrando la alta eficacia de las intervenciones terapéuticas actuales. **Fuente:** Oncología Ocular Perú. Tomografía de coherencia óptica (OCT)

Terapias en Investigación

La investigación continúa explorando nuevas vías. Fármacos como la **rifampicina** (que acelera el metabolismo del cortisol) y otros agentes que modulan el flujo sanguíneo coroideo están siendo evaluados en ensayos clínicos.

Impacto en la Calidad de Vida y Perspectiva del Paciente

Más allá de la agudeza visual, el impacto de la CSC en la vida diaria del paciente es profundo. La población afectada, generalmente joven y laboralmente activa, sufre una disrupción significativa de sus actividades. La **metamorfopsia** puede

hacer que leer un texto o trabajar en un ordenador sea una tarea frustrante. La pérdida de sensibilidad al contraste y la alteración de la visión de los colores afectan la conducción, especialmente de noche, y la apreciación del entorno.

La naturaleza impredecible y recurrente de la enfermedad genera una carga psicológica considerable. La ansiedad ante una posible nueva pérdida de visión y la incertidumbre sobre el pronóstico a largo plazo pueden exacerbar el estrés, perpetuando el ciclo de la enfermedad. Un enfoque de manejo integral debe, por tanto, incluir una comunicación empática, establecer expectativas realistas y ofrecer apoyo psicológico o estrategias de afrontamiento, reconociendo que el objetivo del tratamiento no es solo la resolución anatómica del fluido, sino la restauración funcional y el bienestar general del paciente.

Conclusión y Direcciones Futuras

La Coriorretinopatía Serosa Central es una enfermedad paquicoroidea compleja cuya comprensión ha avanzado a pasos agigantados. El enfoque diagnóstico y terapéutico actual es multimodal y personalizado, reconociendo la importancia de la cronicidad y el daño estructural. Las herramientas de imagen avanzadas nos permiten no solo diagnosticar con precisión, sino también desentrañar los mecanismos subyacentes y monitorizar la respuesta al tratamiento. Las terapias dirigidas, como la TFD de seguridad mejorada y los antagonistas de los RM, ofrecen esperanzas reales para prevenir la pérdida visual permanente en pacientes con enfermedad crónica.

Las direcciones futuras de la investigación se centran en la identificación de biomarcadores genéticos y de imagen que puedan predecir qué pacientes desarrollarán cronicidad, permitiendo una intervención más temprana. La optimización de los regímenes farmacológicos y el desarrollo de nuevas moléculas que actúen sobre la vasculatura coroidea son también áreas de intenso trabajo. El objetivo final es pasar de un manejo reactivo a uno proactivo y preventivo, preservando

la visión y mejorando la calidad de vida de quienes padecen esta enigmática enfermedad.

Bibliografía

1. Boon, C. J. F., van Dijk, E. H. C., & van der Meijden, L. S. (2023). Central serous chorioretinopathy: A review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 51(3), 243-270.
2. Chhablani, J., Goud, A., & Dalamal, M. (2021). Pachychoroid spectrum diseases: A comprehensive review. *Indian Journal of Ophthalmology*, 69(10), 2635-2647.
3. Darwish, E., & Goud, A. (2022). Mineralocorticoid receptor antagonists in central serous chorioretinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Retina*, 42(5), 831-840.
4. Gemenetzi, M., De Salvo, G., & Lotery, A. J. (2020). Central serous chorioretinopathy: An update on pathogenesis and treatment. *Eye*, 34(12), 2155-2172.
5. Gupta, A., & Chhablani, J. (2021). Micropulse laser for central serous chorioretinopathy: A review. *International Ophthalmology*, 41(7), 2567-2577.
6. Iovino, C., Au, A., & Freund, K. B. (2020). The pachychoroid spectrum of diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1374.
7. Lotery, A. J., & Sivaprasad, S. (2022). Genetics of central serous chorioretinopathy: A systematic review. *Ophthalmology*, 129(3), 325-334.
8. Mrejen, S., & Freund, K. B. (2021). Optical coherence tomography angiography in central serous chorioretinopathy. *Developments in Ophthalmology*, 67, 91-100.

9. Nicolò, M., & Sacconi, R. (2023). Photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy: Current perspectives. *Clinical Ophthalmology*, 17, 185-195.
10. Patel, S. R., & Ryan, E. H. (2022). Risk factors for central serous chorioretinopathy: A case-control study. *American Journal of Ophthalmology*, 238, 108-115.
11. Quinza, M. C., & Ledesma, J. A. (2024). Long-term outcomes of chronic central serous chorioretinopathy treated with half-dose photodynamic therapy. *Journal of Vitreoretinal Diseases*, 8(1), 45-52.
12. Sharma, T., & Jain, A. (2023). Central serous chorioretinopathy: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*, 18(2), 223-238.
13. van der Meijden, L. S., & Boon, C. J. F. (2021). Advances in imaging for central serous chorioretinopathy. *Current Opinion in Ophthalmology*, 32(3), 223-231.
14. Wong, I. Y. H., & Koizumi, H. (2022). Clinical applications of swept-source optical coherence tomography in pachychoroid diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 11(19), 5898.

Diplopía

Andrea Cristina Naranjo Calvachi

Puntos Clave del Capítulo

- La distinción inicial entre diplopía monocular (un problema óptico del ojo) y binocular (una desalineación de los ejes visuales) es el pilar fundamental del diagnóstico.
- La Resonancia Magnética (RM) de alta resolución se ha vuelto indispensable para la evaluación precisa de las parálisis de nervios craneales, permitiendo visualizar el nervio afectado y superando el antiguo diagnóstico de "isquemia microvascular" por simple exclusión.
- El teprotumumab, un anticuerpo monoclonal, ha revolucionado el tratamiento de la fase activa de la orbitopatía tiroidea, ofreciendo una opción terapéutica dirigida que va más allá de los inmunosupresores tradicionales.
- Las suturas ajustables en la cirugía de estrabismo representan un avance técnico clave que ha mejorado significativamente la precisión de los resultados quirúrgicos en la población adulta.

Introducción a la Diplopía

La diplopía, comúnmente conocida como visión doble, es la percepción simultánea de dos imágenes de un único objeto. Este síntoma, más que una simple molestia, representa un desafío significativo para la neuro-oftalmología y puede ser el heraldo de una patología subyacente grave. Su aparición súbita puede ser una experiencia profundamente desorientadora y alarmante para el paciente, afectando de manera drástica su independencia y calidad de vida. Actividades cotidianas que requieren una percepción espacial precisa, como bajar

escaleras, servir un líquido, conducir un vehículo o simplemente caminar, se convierten en tareas peligrosas y llenas de ansiedad. En los últimos cinco años, la convergencia de la tecnología de imagen avanzada, la inmunología y las técnicas microquirúrgicas ha catalizado avances notables en la comprensión de su fisiopatología, así como en la precisión del diagnóstico y la eficacia de las modalidades de tratamiento. Este capítulo se dedica a explorar en profundidad estos desarrollos recientes, ofreciendo una perspectiva actualizada y clínicamente relevante.

La primera y más fundamental distinción en la evaluación de la diplopía es su clasificación en monocular y binocular. La diplopía monocular, que persiste al ocluir el ojo no afectado, es intrínsecamente un problema oftalmológico localizado. Generalmente se origina por una irregularidad en las estructuras ópticas del ojo que distorsiona el paso de la luz, como anomalías en la córnea (ej. queratocono), cataratas incipientes, o luxación del cristalino. Por el contrario, la diplopía binocular desaparece instantáneamente al cubrir cualquiera de los dos ojos. Este hallazgo es un signo inequívoco de una desalineación de los ejes visuales (estrabismo) y apunta hacia una disfunción en el complejo sistema neuromuscular que controla el movimiento ocular. Sus causas pueden ser de origen neurológico, muscular, orbitario o de la unión neuromuscular. Realizar esta simple prueba de oclusión al inicio de la consulta es el paso más crucial, ya que orienta todo el proceso diagnóstico subsecuente.

El impacto de la diplopía en la calidad de vida ha sido objeto de una creciente investigación. Estudios recientes han cuantificado cómo la visión doble afecta negativamente la salud mental, aumentando las tasas de ansiedad y depresión. Los pacientes reportan una pérdida de confianza, aislamiento social y, en muchos casos, incapacidad para trabajar. Por lo tanto, un manejo rápido y preciso es imperativo no solo para diagnosticar y tratar la causa subyacente—que puede ir desde una isquemia microvascular benigna hasta un aneurisma cerebral

potencialmente mortal—sino también para restaurar la función visual binocular y, con ello, el bienestar integral del paciente.

Etiología y Fisiopatología: Entendimientos Recientes

La etiología de la diplopía es un vasto espectro que abarca desde condiciones benignas hasta enfermedades que amenazan la vida. Los avances en las técnicas de neuroimagen de alta resolución y los paneles de anticuerpos más específicos en los últimos años han permitido una comprensión más matizada y precisa de sus múltiples causas.

Diplopía Monocular: Más Allá de los Errores Refractivos

Aunque los errores refractivos no corregidos como el astigmatismo significativo siguen siendo una causa frecuente de diplopía monocular, el enfoque diagnóstico moderno va más allá. La tomografía de coherencia óptica (OCT) de segmento anterior se ha consolidado como una herramienta indispensable. Esta tecnología de imagen no invasiva proporciona una visualización casi histológica de la córnea y el cristalino, permitiendo detectar irregularidades sutiles como ectasias corneales, distrofias epiteliales o las primeras vacuolas y hendiduras en el cristalino que preceden a una catarata visible. Además, se ha puesto un mayor énfasis en las patologías de la superficie ocular; el síndrome de ojo seco severo, por ejemplo, puede alterar la película lagrimal hasta el punto de crear una interfaz óptica irregular, causando diplopía monocular que se resuelve con un parpadeo o con el uso de lubricantes.

Diplopía Binocular: Un Espectro de Causas

La diplopía binocular es a menudo la manifestación de una enfermedad sistémica o neurológica.

Orígenes Neurogénicos: Las parálisis de los nervios craneales (NC) III (oculomotor), IV (troclear) y VI (abducens) continúan siendo las causas más comunes de diplopía binocular aguda en adultos. La isquemia microvascular, asociada a

factores de riesgo vascular como la diabetes y la hipertensión, ha sido tradicionalmente un diagnóstico de exclusión. Sin embargo, estudios recientes utilizando resonancia magnética (RM) con secuencias específicas como CISS (Constructive Interference in Steady State) y FIESTA (Fast Imaging Employing Steady-state Acquisition) han permitido visualizar directamente estos nervios. En algunos casos de parálisis "microvascular", se ha observado un realce del nervio con gadolinio, lo que sugiere un componente inflamatorio y desafía la noción de una etiología puramente isquémica.



Figura 1: Ptosis palpebral derecha. La caída del párpado superior es un signo clínico fundamental. Su presencia junto a la diplopía orienta el diagnóstico hacia condiciones neurológicas como una parálisis del III nervio craneal o una enfermedad de la unión neuromuscular como la miastenia gravis.

Caso Clínico Ilustrativo

Un hombre de 68 años con diabetes tipo 2 mal controlada acude a urgencias por presentar una visión doble horizontal de inicio súbito hace 24 horas. El examen clínico revela una incapacidad completa para mover el ojo derecho hacia afuera (abducción), consistente con una parálisis del VI nervio craneal derecho. La pupila no está afectada y el resto del examen

neurológico es normal. Una RM cerebral descarta una lesión estructural. Se le diagnostica una mononeuropatía isquémica, se le tranquiliza sobre el pronóstico favorable y se le trata sintomáticamente con un parche oclisor. Tras optimizar su control glucémico, la diplopía se resolvió por completo en un periodo de 8 semanas, ilustrando un caso clásico de esta etiología.

En la esclerosis múltiple (EM), la diplopía es un síntoma de presentación frecuente, a menudo debido a una oftalmoplejía internuclear (OIN) por una lesión desmielinizante en el fascículo longitudinal medial del tronco encefálico.



Figura 3: Oftalmoplejía Internuclear (OIN) Derecha. En la mirada lateral hacia la izquierda, se observa un déficit de aducción del ojo derecho (no cruza la línea media) mientras el ojo izquierdo abduce con normalidad. Este signo es característico de una lesión en el fascículo longitudinal medial y es una manifestación neuro-oftalmológica clásica de la esclerosis múltiple. **Fuente:** Oftalmología Pediátrica. “Parálisis del IV nervio craneal (troclear)

La investigación de vanguardia en EM se ha enfocado en el uso de la OCT como biomarcador. El adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y de la capa de células ganglionares se correlaciona con la atrofia cerebral y la discapacidad acumulada, proporcionando una ventana al proceso neurodegenerativo de la enfermedad.

La miastenia gravis (MG) es el gran "imitador" en neuro-oftalmología. Puede simular cualquier parálisis ocular no pupilar de forma fluctuante. Los últimos cinco años han visto una mejora significativa en el diagnóstico serológico. Más allá de los anticuerpos clásicos contra el receptor de acetilcolina (AChR), la detección de anticuerpos contra la quinasa específica del músculo (MuSK) y la proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4) ha permitido diagnosticar a un subgrupo de pacientes previamente seronegativos. La electromiografía de fibra única (EMFÚ), que detecta el "jitter" o la variabilidad en la transmisión neuromuscular, sigue siendo el estándar de oro para la confirmación electrofisiológica, con una sensibilidad superior al 95% en la miastenia ocular.

Causas Restrictivas: La orbitopatía tiroidea (enfermedad ocular de Graves) es la causa más común de diplopía restrictiva en adultos. La inflamación autoinmune causa un engrosamiento de los músculos extraoculares (particularmente el recto inferior y el medial) y una posterior fibrosis, lo que limita físicamente el movimiento del globo ocular.



Figura 2: Orbitopatía Tiroidea o Enfermedad de Graves. Esta imagen muestra los signos característicos de la fase activa de la enfermedad, incluyendo proptosis, retracción

palpebral y enrojecimiento. La inflamación y el posterior engrosamiento fibrótico de los músculos extraoculares restringen el movimiento del ojo, siendo una causa principal de diplopía binocular de tipo restrictivo. Fuente: SciELO. Orbitopatía tiroidea (fisiopatología, diagnóstico y tratamiento). Rev Esp Oftalmol

El avance más disruptivo en este campo ha sido la aprobación y el uso del teprotumumab. Este anticuerpo monoclonal, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1R), es la primera terapia no inmunosupresora que ha demostrado en ensayos clínicos de fase III reducir significativamente la proptosis y mejorar la diplopía en pacientes con enfermedad activa, cambiando el paradigma de tratamiento.

Los traumatismos orbitarios, como las fracturas por estallido ("blow-out") del suelo o la pared medial de la órbita, pueden causar diplopía por atrapamiento directo del músculo o del tejido conectivo circundante. La tomografía computarizada (TC) con reconstrucciones multiplanares es fundamental para evaluar la extensión de la fractura y el grado de atrapamiento, guiando la decisión de una intervención quirúrgica.

Enfoque Diagnóstico Moderno

Una historia clínica meticulosa y un examen físico exhaustivo siguen siendo la piedra angular del diagnóstico. Sin embargo, la integración inteligente de las herramientas diagnósticas modernas ha elevado la precisión a nuevos niveles.

Anamnesis y Examen Clínico

La anamnesis debe ser detectivesca: ¿La diplopía es constante o intermitente? ¿Empeora a lo largo del día (sugestivo de miastenia)? ¿Se asocia con dolor (puede indicar inflamación o compresión)? ¿Hay ptosis, debilidad facial o dificultad para tragar? El examen de la motilidad ocular, las pruebas de cobertura (cover test, cover-uncover test, alternate cover test) y la evaluación de las versiones y ducciones permiten identificar el patrón de desalineación. El uso de la pantalla de Hess-Lancaster o pruebas similares, aunque clásicas, siguen siendo

extremadamente útiles para documentar cuantitativamente la desviación en las diferentes posiciones de la mirada, lo que es invaluable para el seguimiento.

Avances en Neuroimagen

La resonancia magnética (RM) del cerebro y las órbitas con gadolinio es la modalidad de imagen de elección. Las secuencias modernas permiten una visualización detallada de los nervios craneales en su trayecto desde el tronco encefálico hasta la órbita, detectando patologías como inflamación, desmielinización, compresión por tumores o aneurismas. La angiografía por RM (ARM) o TC (ATC) es mandatoria cuando una parálisis del III par craneal cursa con midriasis, ante la sospecha de un aneurisma de la arteria comunicante posterior, una emergencia neuroquirúrgica.

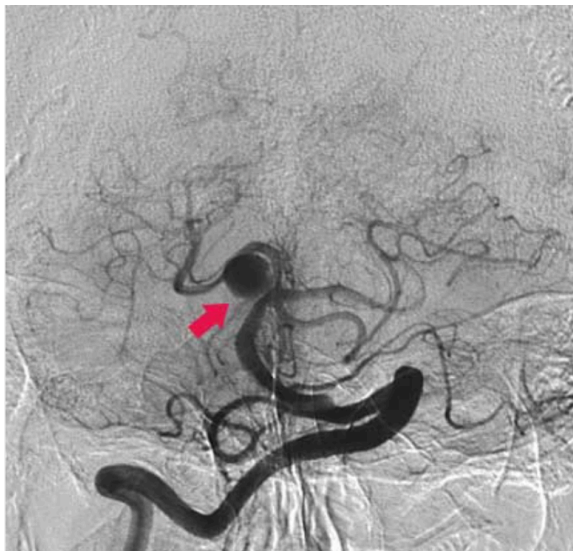


Figura 4. Aneurisma de la Arteria Comunicante Posterior (ACoP). Esta imagen de una angiografía por sustracción digital (ASD) muestra un aneurisma sacular (flecha) en una localización crítica. La compresión del III nervio craneal por un aneurisma como este es la causa de una de las emergencias neuro-oftalmológicas más importantes, presentándose con diplopía, ptosis y una pupila dilatada.

Pruebas Complementarias

El panel de pruebas de laboratorio se personaliza según la sospecha clínica. Incluye pruebas de función tiroidea y anticuerpos antitiroideos, anticuerpos para miastenia gravis, y reactantes de fase aguda como la VSG y la PCR en pacientes mayores para descartar arteritis de células gigantes.

Tabla 1: Diagnóstico Diferencial de la Diplopía Binocular

Categoría Etiológica	Causas Principales	Características Clínicas Distintivas y Hallazgos Clave
Neurogénica (Parálisis)	Parálisis de NC III, IV, VI (isquémica, compresiva, inflamatoria)	Inicio agudo, diplopía incomitante (empeora en una dirección de la mirada). La afectación de la pupila en la parálisis del NC III es un signo de alarma (posible aneurisma).
Neurogénica (Unión NM)	Miastenia Gravis	Fluctuante, fatigabilidad (empeora al final del día o con el uso sostenido de los ojos), ptosis variable. Responde (a menudo) a la prueba del hielo.
Neurogénica (Central)	Esclerosis Múltiple (Oftalmoplejía Internuclear), ACV de tronco	Diplopía asociada a otros signos neurológicos: nistagmo, ataxia, disartria, vértigo, debilidad o entumecimiento en extremidades.
Restictiva (Miopática)	Orbitopatía Tiroidea (Enfermedad de Graves)	Proptosis, retracción palpebral, quemosis, restricción del movimiento ocular (especialmente la elevación). Signos sistémicos de tirotoxicosis.
Restictiva (Mecánica)	Fractura Orbitaria por Estallido ("Blow-out")	Antecedente de traumatismo facial. Diplopía vertical que empeora en la mirada hacia arriba (atrapamiento del recto inferior). Puede haber enoftalmos.

Muscular (Miopatías)	Oftalmoplejía Externa Crónica Progresiva (ej. en miopatías mitocondriales)	Inicio insidioso y progresión lenta. Ptosis bilateral simétrica y limitación de todos los movimientos oculares. Diplopía suele ser ausente o leve debido a la simetría.
-------------------------	---	--

Fuente: *Elaboración propia a partir de revisiones de la literatura neuro-oftalmológica de los últimos 5 años, incluyendo Lee & McClelland (2021) y Hamedani & Gold (2020).*

Tratamiento de la Diplopía: Un Abordaje Gradual y Personalizado

El tratamiento ideal es el de la causa subyacente. Sin embargo, mientras se investiga la causa o durante el periodo de recuperación (que puede durar meses en las parálisis microvasculares), el alivio sintomático de la diplopía es una prioridad para el paciente.

Tratamientos Sintomáticos

La **oclusión** mediante un parche ocular o cinta adhesiva translúcida sobre una de las lentes de las gafas es la solución más rápida y sencilla. Aunque eficaz para eliminar la diplopía, sacrifica la visión binocular y la estereopsis. Los prismas son una solución óptica elegante. Desvían la luz para que la imagen que llega al ojo desviado se proyecte sobre la fovea, permitiendo la fusión cerebral. Los prismas de Fresnel son láminas de vinilo flexibles que se adhieren a las gafas y son ideales para situaciones temporales, como una parálisis en recuperación, ya que su potencia puede ajustarse fácilmente. Una vez que la desviación se estabiliza, se pueden tallar prismas permanentes en las lentes de las gafas, ofreciendo una mejor calidad óptica.

Tratamientos Médicos y Farmacológicos

La toxina botulínica (Botox®) inyectada en un músculo extraocular ha ganado popularidad como una intervención temprana en ciertos tipos de estrabismo. En una parálisis aguda del VI par, la inyección en el músculo recto medial antagonista

previene su contractura y puede acelerar la recuperación de la función del recto lateral. Su efecto es temporal (dura de 2 a 3 meses), lo que la convierte en un puente hacia la recuperación o la cirugía.

En la orbitopatía tiroidea, además de los corticosteroides y el revolucionario teprotumumab, otros agentes biológicos como el rituximab y el micofenolato se están investigando y utilizando en casos seleccionados para controlar la fase inflamatoria activa. Para la miastenia gravis, el tratamiento se basa en inhibidores de la acetilcolinesterasa y una variedad de inmunosupresores, adaptados a la gravedad de la enfermedad.

Avances en el Tratamiento Quirúrgico

La cirugía de estrabismo se reserva para casos de diplopía estable y crónica que no pueden manejarse con prismas. El objetivo es realinear los ojos modificando la tensión de los músculos extraoculares. Las suturas ajustables representan un refinamiento técnico crucial en la cirugía de estrabismo en adultos. El músculo se vuelve a unir al globo ocular con una sutura especial que permite un ajuste fino horas después de la cirugía, con el paciente despierto, para optimizar la alineación. Esta técnica ha demostrado aumentar significativamente las tasas de éxito (alineación satisfactoria con una sola cirugía).

La cirugía de estrabismo mínimamente invasiva (MISS), aunque técnicamente más demandante, utiliza incisiones conjuntivales mucho más pequeñas. Los defensores de esta técnica reportan una recuperación más rápida, menos inflamación postoperatoria y mejor resultado estético.

Tabla 2: Opciones Quirúrgicas Selectas para el Estrabismo Paralítico

Condición	Procedimiento Quirúrgico	Principio Técnico y Consideraciones
-----------	--------------------------	-------------------------------------

Parálisis del VI NC (Abducens)	Procedimiento de transposición vertical (Hummelsheim, Jensen)	Se trasponen fibras de los músculos rectos superior e inferior para que asistan en la abducción (movimiento hacia afuera). Se reserva para parálisis completas sin recuperación.
Parálisis del IV NC (Troclear)	Plegamiento o resección del tendón del oblicuo superior	Se acorta y tensa el tendón del músculo paralizado para restaurar su función de inciclotorsión y depresión. Procedimiento técnicamente delicado.
Parálisis del III NC (Oculomotor)	Cirugía de transposición del tendón del oblicuo superior al recto medial	En parálisis completas, se pueden realizar procedimientos complejos como redirigir el tendón del oblicuo superior (inervado por el IV NC) para ayudar en la aducción.
Estrabismo Restrictivo (Tiroideo)	Recesión de músculos rectos sobre suturas ajustables	Se liberan los músculos fibróticos y restringidos (generalmente el recto inferior y/o medial) y se reinsertan más atrás en el globo ocular para ampliar el campo de visión binocular.

Fuente: Basado en revisiones de cirugía de estrabismo, incluyendo Pineles et al. (2020) y Holmes et al. (2021).

Rehabilitación y Manejo a Largo Plazo

Para los pacientes cuya diplopía no se resuelve completamente, la adaptación es clave. La terapia visual y ortóptica puede ser muy eficaz en condiciones específicas como la insuficiencia de convergencia, entrenando al cerebro para mejorar el control de

la fusión. Para otros, aprender a utilizar la oclusión selectiva o adoptar una leve inclinación de cabeza puede convertirse en una estrategia funcional para mantener una visión única en las posiciones primarias de la mirada. El apoyo psicológico también es un componente importante del manejo a largo plazo.

Conclusiones y Direcciones Futuras

El abordaje de la diplopía en los últimos cinco años se ha transformado, pasando de un enfoque principalmente observacional a uno más intervencionista y preciso. La capacidad de visualizar directamente las estructuras neuroanatómicas con RM de alta resolución, de identificar biomarcadores serológicos específicos y de intervenir con terapias biológicas dirigidas y técnicas quirúrgicas refinadas ha mejorado sustancialmente el pronóstico para muchos pacientes.

Los desafíos persisten. Las direcciones futuras de la investigación se centran en la neuroprotección y regeneración de los nervios craneales dañados, el desarrollo de terapias inmunomoduladoras aún más específicas con menos efectos secundarios, y la aplicación de la inteligencia artificial en la interpretación de imágenes y la predicción de resultados quirúrgicos. La continua colaboración entre oftalmólogos, neurólogos, radiólogos y cirujanos será fundamental para seguir desentrañando los misterios de la diplopía y mejorar la vida de quienes la padecen.

Bibliografía

1. Abou-Al-Shaar, H., et al. (2022). Fourth nerve palsy: a review of the literature. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*, 83(S 01), 163-169.
2. Al-Zubidi, N., & Rucker, J. C. (2021). Acquired nystagmus and saccadic intrusions. *JAMA Neurology*, 78(6), 754-755.

3. Bothun, E. D., et al. (2020). A review of the use of botulinum toxin in the treatment of strabismus. *Seminars in Ophthalmology*, 35(8), 435-442.
4. Douglas, R. S., et al. (2020). Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *New England Journal of Medicine*, 382(4), 341-352.
5. Gise, R., et al. (2021). Diplopia. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
6. Hamedani, A. G., & Gold, D. R. (2020). New-onset diplopia in adults. *JAMA*, 324(13), 1340-1341.
7. Hatt, S. R. (2021). The use of prisms in the management of diplopia. *Current Opinion in Ophthalmology*, 32(5), 456-461.
8. Holmes, J. M., et al. (2021). Adjustable sutures for strabismus surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
9. Kao, A. A., & Binenbaum, G. (2022). Diplopia in children. *Current Opinion in Ophthalmology*, 33(5), 365-370.
10. Lee, M. S., & McClelland, C. M. (2021). A practical approach to the patient with diplopia. *American Family Physician*, 104(1), 53-61.
11. Margolin, E., & Blair, K. (2021). Ocular myasthenia gravis: a review and practical guide. *Journal of Clinical Medicine*, 10(22), 5283.
12. Pineles, S. L., et al. (2020). Minimally invasive strabismus surgery: a review of the literature. *Journal of AAPOS*, 24(1), 10-15.
13. Smith, S. V., & Lee, A. G. (2022). High-resolution MRI of the cranial nerves in ophthalmology. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 11(1), 60-68.

Datos de Autor

Camila Rebeca Moreno Cárdenas

Médico Cirujano General Universidad de las Américas
Médico Rural MSP

Jessica Mireya Morales Zúñiga

Médica Universidad Católica de Cuenca
Médico General Clínica Virgen del Carmen

John Wensther Nieto Barros

Médico Universidad de Guayaquil
Médico Residente en Oftalmología Hospital Teodoro Maldonado Carbo

María Gabriela Ortega Paredes

Médico Universidad Central del Ecuador
Posgradista de Oftalmología UTE

Andrea Cristina Naranjo Calvachi

Médica Cirujana Pontificia Universidad Católica del Ecuador-Quito
Médico Consulta Privada

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD Y LIMITACIÓN DE USO

La información contenida en esta obra tiene un propósito exclusivamente académico y de divulgación científica. No debe, en ningún caso, considerarse un sustituto de la asesoría profesional calificada en contextos de urgencia o emergencia clínica. Para el diagnóstico, tratamiento o manejo de condiciones médicas específicas, se recomienda la consulta directa con profesionales debidamente acreditados por la autoridad competente.

La responsabilidad del contenido de cada artículo recae exclusivamente en sus respectivos autores.

ISBN: 978-9942-7444-5-6

Wissentaal Quito, Ecuador

Octubre 2025

Editado en Ecuador

Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra queda sujeta a autorización previa y expresa de los titulares de los derechos, conforme a lo dispuesto en la normativa vigente.

