

# Revisión sistemática cualitativa sobre los diferentes tratamientos existentes para el dolor ocular derivado de la cirugía de ablación de superficie avanzada.

AMANDA VÁZQUEZ HERNÁNDEZ  
MÁSTER ENFERMERÍA OFTALMOLÓGICA  
2013-2014  
TUTORA: EVA MARÍA SOBAS ABAD.



Universidad de Valladolid





## Resumen.

Propósito: Valorar los tratamientos más eficaces y seguros para el dolor postoperatorio derivado de la cirugía de ablación de superficie avanzada o A.S.A existentes hasta el momento.

Diseño: Revisión sistemática cualitativa de la literatura científica existente hasta el momento desde el año 2000.

Método: A partir de varias búsquedas sistemáticas y automatizadas realizadas en algunas de las bases de datos más importantes de ciencias de la salud se seleccionan, tras un filtrado en función de unos criterios específicos, 17 ensayos clínicos.

Resultados: Se encuentran diferencias significativas entre los distintos fármacos existentes. Los más eficaces son Nepafenaco 0,1%, Indometacina, Morfina y Pregabalina 75 mg. El fármaco más seguro es el Nepafenaco 0.1% via tópica.

Conclusión: Se corrobora que el fármaco más eficaz y seguro es el Nepafenaco 0.1%..

# Índice de contenidos.

1. Pregunta de investigación y objetivos.	5
2. Método.	6
3. Introducción.	9
4. Marco teórico.	13
4.1 Anatomía e inervación corneal.	13
4.2 Técnica de A.S.A (Ablación de Superficie Avanzada).	14
4.3 Pacientes candidatos.	17
4.4 Dolor en ASA.	18
4.5 Medida del dolor.	19
4.6 Descripción de los tratamientos en estudio.	20
4.6.1 Solución Salina Balanceada.	20
4.6.2 Antiinflamatorios no esteroideos.	20
4.6.3 Gabapentina.	24
4.6.4 Pregabalina.	26
4.6.5 Morfina.	26
5. Revisión sistemática de los diferentes estudios.	27
5.1 Temperatura de la solución salina balanceada.	27
5.2 Antiinflamatorios no esteroideos.	27
5.3 Gabapentina y Pregabalina.	30
5.4 Morfina.	30
6. Discusión.	31
7. Conclusión.	35
8. Bibliografía.	36

# **Revisión sistemática cualitativa sobre los diferentes tratamientos existentes para el dolor ocular derivado de la cirugía de ablación superficial avanzada o ASA.**

## **1. Pregunta de investigación y objetivos.**

La investigación es un paso importante y necesario para el avance de nuestra profesión y la base de la enfermería es la evidencia científica.

Con el objetivo de ampliar nuestro desarrollo profesional surge la siguiente interrogante: ¿cuales son los tratamientos más eficaces y seguros para el dolor ocular postoperatorio derivado de la cirugía de ablación de superficie avanzada (ASA)?

Lo que pretendo con este trabajo es dar contestación a mi pregunta de investigación a partir de una revisión sistemática cualitativa de la evidencia científica existente hasta el momento en este ámbito.

El objetivo general de este estudio consiste en evaluar en la literatura científica los tratamientos existentes más frecuentes para el dolor ocular en el postoperatorio derivado de la cirugía de ablación de superficie avanzada a través de una revisión sistemática cualitativa.

Para alcanzar el objetivo general de este estudio es necesario abordar los siguientes objetivos específicos:

1. Valorar la capacidad reductora del dolor postoperatorio de las pautas de tratamiento más frecuentes utilizadas en el postoperatorio de la cirugía de ASA.
2. Comprobar que dichos fármacos no produzcan un retraso en la reepitelización corneal y sean seguros.

## 2. Método.

Para estudiar cuales son los tratamientos más adecuados para la reducción del dolor derivado de la cirugía de ASA, como ya hemos comentado anteriormente, se ha llevado a cabo una revisión sistemática cualitativa de los ensayos clínicos existentes sobre el tema en cuestión. Los estudios fueron obtenidos a partir de búsquedas realizadas en las principales bases de datos de ciencias de la salud, PubMed, en Cochrane Library Plus, en SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus y el metabuscador Google Académico.

Los tesauros o palabras clave empleados para la búsqueda fueron “pain” “prk” y “refractive surgery” y los filtros de búsqueda utilizados fueron estudios concretamente ensayos clínicos posteriores al año 2000 y únicamente realizados en humanos. A partir de una lectura crítica de cada artículo completo o abstracto seleccionados en una búsqueda preliminar y teniendo en cuenta los criterios de inclusión se realizó un segundo filtrado.

Los criterios de inclusión ajustados son los siguientes:

- Artículos originales.
- Ensayos clínicos.
- Aleatorizados, randomizados.
- Doble ciego (exceptuando un caso simple ciego por la imposibilidad del doble ciego)  
(1)
- Posteriores al año 2000.
- Con grupo control.
- Estudios realizados en humanos.
- Edad superior a 18 años.
- Sin restricción de género y raza.
- Publicaciones en inglés y castellano.
- Pacientes sometidos a cirugía refractiva con unas dioptrías previas que oscilan entre:
  - a) Valores de miopía entre 0.75 y 9 D.
  - b) Hipermetropía entre 1 y 5 D.
  - c) Valores de astigmatismo 0.25 y 5 D.

En ese segundo filtrado se eliminaron los siguientes estudios:

ESTUDIOS	MOTIVO DE EXCLUSIÓN.
Vetrugno M, Maino A, Quaranta GM, Cardia L. The effect of early steroid treatment after PRK on clinical and refractive outcomes. <i>Acta Ophthalmol Scand</i> . 2001 Feb;79(1):23-7. PubMed PMID: 11167281.	No se centran en el tema de dolor ocular.
May A, Gamulescu MA, Bogdahn U, Lohmann CP. Intractable eye pain: indication for triptans. <i>Cephalalgia</i> . 2002 Apr;22(3):195-6. PubMed PMID: 12047457.	
Gamulescu MA, May A, Lohmann CP, Gabel VP. Sumatriptan: a potent drug for management of corneal lesion pain. <i>J Cataract Refract Surg</i> . 2005 Jun;31(6):1255-6. PubMed PMID: 16039510.	
Chung SA, Kim EK, Ryu IH, Kim JK, Lee HK. Effectiveness of cultured human keratinocyte onlays on epithelial healing and clinical outcome after photorefractive keratectomy. <i>J Refract Surg</i> . 2008 Oct;24(8):826-32. PubMed PMID: 18856238.	
Woreta FA, Gupta A, Hochstetler B, Bower KS. Management of post-photorefractive keratectomy pain. <i>Surv Ophthalmol</i> . 2013 Nov-Dec;58(6):529-35. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.11.004. Review. PubMed PMID: 24160728.	No son ensayos clinicos.
Coppens M, Versichelen L, Mortier E. Treatment of postoperative pain after ophthalmic surgery. <i>Bull Soc Belge Ophtalmol</i> . 2002;(285):27-32. Review. PubMed PMID: 12442340.	
Nissman SA, Tractenberg RE, Babbar-Goel A, Pasternak JF. Oral gabapentin for the treatment of postoperative pain after photorefractive keratectomy. <i>Am J Ophthalmol</i> . 2008 Apr;145(4):623-629. doi: 10.1016/j.ajo.2007.11.012. Epub 2008 Jan 28. PubMed PMID: 18226799.	No randomizado.
Sher NA, Golben MR, Bond W, Trattler WB, Tauber S, Voirin TG. Topical bromfenac 0.09% vs. ketorolac 0.4% for the control of pain, photophobia, and discomfort following PRK. <i>J Refract Surg</i> . 2009 Feb;25(2):214-20. PubMed PMID: 19241773.	Ensayo abierto.
Cochener B, Kling F, Savary-Le Floch G, Colin J. [Indomethacin (indocollyre) versus diclofenac (voltarene) for the control of pain following excimer photoablation]. <i>J Fr Ophtalmol</i> . 2000 Jun;23(6):555-62. French. PubMed PMID: 10880920.	No están publicados en ingles o castellano.
Lindstrom R, Holland E, Lane S, Raizman M, Reilly C. Double-masked comparison of ketorolac tromethamine 0.4% versus nepafenac sodium 0.1% for postoperative healing rates and pain control in eyes undergoing surface ablation. <i>Cornea</i> . 2008 Apr;27(3):385-6; author reply 386-7. doi: 10.1097/ICO.0b013e31815e7f36. PubMed PMID: 18362679.	Articulo completo no accesible.
Toyos R. Double-masked comparison of ketorolac tromethamine 0.4% versus nepafenac sodium 0.1% for postoperative healing rates and pain control in eyes undergoing surface ablation. <i>Cornea</i> . 2008 Apr;27(3):384; author reply 384-5. doi: 10.1097/ICO.0b013e31815ca67c. PubMed PMID: 18362678.	
Brilakis HS, Deutsch TA. Topical tetracaine with bandage soft contact lens pain control after photorefractive keratectomy. <i>J Refract Surg</i> . 2000 Jul-Aug;16(4):444-7. PubMed PMID: 10939724.	No hay grupo control.

Como resultado por tanto, contamos con los siguientes estudios:

### Estudios incluidos.

Neuffer MC, Khalifa YM, Moshirfar M, Mifflin MD. Prospective comparison of chilled versus room temperature saline irrigation in alcohol-assisted photorefractive keratectomy. <i>Nepal J Ophthalmol</i> 2013;5(10):154-160.
Colin J, Paquette B. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nepafenac ophthalmic suspension compared with diclofenac ophthalmic solution for ocular pain and photophobia after excimer laser surgery: a phase II, randomized, double-masked trial. <i>Clin Ther</i> . 2006 Apr;28(4):527-36. PubMed PMID: 16750464.
Trattler W, McDonald M. Double-masked comparison of ketorolac tromethamine 0.4% versus nepafenac sodium 0.1% for postoperative healing rates and pain control in eyes undergoing surface ablation. <i>Cornea</i> . 2007 Jul;26(6):665-9. PubMed PMID: 17592313.
Donnenfeld ED, Holland EJ, Durrie DS, Raizman MB. Double-masked study of the effects of nepafenac 0.1% and ketorolac 0.4% on corneal epithelial wound healing and pain after photorefractive keratectomy. <i>Adv Ther</i> . 2007 Jul-Aug;24(4):852-62. PubMed PMID: 17901034.
Mohammadpour M, Jabbarvand M, Nikdel M, Adelpour M, Karimi N. Effect of preemptive topical diclofenac on postoperative pain relief after photorefractive keratectomy. <i>J Cataract Refract Surg</i> . 2011 Apr;37(4):633-7. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.10.040. PubMed PMID: 21420586.
Badalà F, Fioretto M, Macri A. Effect of topical 0.1% indomethacin solution versus 0.1% fluorometholon acetate on ocular surface and pain control following laser subepithelial keratomileusis (LASEK). <i>Cornea</i> . 2004 Aug;23(6):550-3. PubMed PMID: 15256991.
Faktorovich EG, Basbaum AI. Effect of topical 0.5% morphine on postoperative pain after photorefractive keratectomy. <i>J Refract Surg</i> . 2010 Dec 26(12):934-41. doi: 10.3928/1081597X-20100212-06. Epub 2010 Feb 15. PubMed PMID: 20166624.
Durrie DS, Kennard MG, Boghossian AJ. Effects of nonsteroidal ophthalmic drops on epithelial healing and pain in patients undergoing bilateral photorefractive keratectomy (PRK). <i>Adv Ther</i> . 2007 Nov-Dec;24(6):1278-85. PubMed PMID: 18165210.
Caldwell M, Reilly C. Effects of topical nepafenac on corneal epithelial healing time and postoperative pain after PRK: a bilateral, prospective, randomized, masked trial. <i>J Refract Surg</i> . 2008 Apr;24(4):377-82. PubMed PMID: 18500088.
Eslampour A, Malaekheh-Nikouei B, Abrishami M, Bayani R. Efficacy of extended-release oral diclofenac in postoperative pain management after photorefractive keratectomy. <i>J Ocul Pharmacol Ther</i> . 2013 Sep;29(7):670-3. doi: 10.1089/jop.2012.0161. Epub 2013 Apr 27. PubMed PMID: 23621675.
Lichtinger A, Purcell TL, Schanzlin DJ, Chayet AS. Gabapentin for postoperative pain after photorefractive keratectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>J Refract Surg</i> . 2011 Aug;27(8):613-7. doi: 10.3928/1081597X-20110210-01. Epub 2011 Feb 28. PubMed PMID: 21366172.
Kuhnle MD, Ryan DS, Coe CD, Eaddy J, Kuzmowych C, Edwards J, Howard RS, Bower KS. Oral gabapentin for photorefractive keratectomy pain. <i>J Cataract Refract Surg</i> . 2011 Feb;37(2):364-9. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.08.041. PubMed PMID: 21241922.
Pakravan M, Roshani M, Yazdani S, Faramazi A, Yaseri M. Pregabalin and gabapentin for post-photorefractive keratectomy pain: a randomized controlled trial. <i>Eur J Ophthalmol</i> . 2012;22 Suppl 7:S106-13. doi: 10.5301/ejo.5000143. PubMed PMID: 22577038.
Narváez J, Krall P, Tooma TS. Prospective, randomized trial of diclofenac and ketorolac after refractive surgery. <i>J Refract Surg</i> . 2004 Jan-Feb;20(1):76-8. PubMed PMID: 14763475.
Vetrugno M, Maineo A, Quaranta GM, Cardia L. A randomized, double-masked, clinical study of the efficacy of four nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pain control after excimer laser photorefractive keratectomy. <i>Clin Ther</i> . 2000 Jun;22(6):719-31. PubMed PMID: 10929919.
Solomon KD, Donnenfeld ED, Raizman M, Sandoval HP, Stern K, VanDenburgh A, Cheetham JK, Schiffman R; Ketorolac Reformulation Study Groups 1 and 2. Safety and efficacy of ketorolac tromethamine 0.4% ophthalmic solution in post-photorefractive keratectomy patients. <i>J Cataract Refract Surg</i> . 2004 Aug;30(8):1653-60. PubMed PMID: 15313287.

### 3. Introducción.

La corrección de la visión con láser es una de las cirugías más frecuentes en los países desarrollados. (2,3,27)

Englobados dentro del termino “cirugía refractiva” podemos distinguir varios tipos, entre los que destacan dos grandes grupos que son LASIK (Laser in situ keratomileusis) y cirugía de ablación de superficie avanzada (ASA).

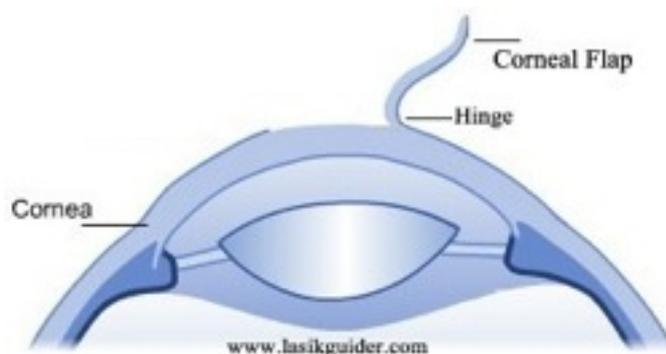
Ambos se basan en el uso del laser excimer para realizar una remodelación corneal o fotoablación, a partir de la emisión de rayos ultravioleta capaces de romper los enlaces intermoleculares corneales y así conseguir esa remodelación previamente establecida.

También existen otros tipos de cirugías refractivas en los que no vamos a centrarnos como Queratotomía Radial (RK), Queratotomía Arcuata, Queratoplastia Térmica con laser y Anillos corneales Intraestromales entre otros. (2)

La cirugía LASIK se utiliza para tratar pacientes con baja, media y alta miopía e hipermetropía con y sin astigmatismo.

El procedimiento consiste en tallar un flap corneal (keratomileusis) de un tamaño aproximado a una lente de contacto, (unas 160  $\mu\text{m}$  de espesor) utilizando una maquina denominada Microqueratomo. Posteriormente ese flap se dobla hacia atrás o la zona de la bisagra, dejando expuesto el estroma corneal, lugar en el cual se realizará la remodelación gracias a la aplicación del laser excimer.

Para finalizar se debe irrigar el flap y colocar cuidadosamente en su lugar inicial fijándolo correctamente gracias a una deshidratación relativa producida por la bomba endotelial. (2,3)



El flap corneal requiere una atención especial ya que es inestable y a menudo puede descolocarse o incluso desprenderse.

Algunas de las principales complicaciones son las siguientes:

#### Complicaciones anatómicas.

1. Flap demasiado delgado: se considera un flap delgado cuando el microqueratomo ha cortado un espesor de 12  $\mu\text{m}$  de la membrana de Bowman, suele reconocerse por la presencia de un reflejo brillante en el estroma, pero sin duda la técnica más útil para reconocerlo es la realización de una paquimetría previa y posterior.

2. Flap irregular: puede referirse a flaps con alguna muesca, divididos en dos o bi-nivelados. Esto puede conducir a cicatrices o a un astigmatismo irregular.

3. Buttonholed: la hoja va mucho más superficial de lo previamente establecido entrando en el complejo epitelial y pudiendo dejar un canal de células epiteliales infiltradas en el estroma. La incidencia va entre 0,2% a 0,56% aproximadamente.

#### Flaps incompletos.

Ocurre cuando el Microqueratomo se detiene antes de la zona prevista sin llegar a crear la bisagra en su lugar ideal.

#### Flaps completos.

El flap se realiza de manera completa, ya que se ha pasado el límite de la bisagra. Los problemas pueden derivar de la colocación posterior, pudiendo ser incorrecta.

#### Otras complicaciones.

Implantación epitelial y crecimiento interno, distintos pliegues en el flap, defectos epiteliales, ectasia corneal, perforaciones corneales etc.. (42)

Es este uno de los motivos por los cuales cada vez son más los cirujanos que están a favor de las técnicas de ASA para corregir los defectos de refracción.(13) La alteración corneal producida por el LASIK es mayor debido a la creación del flap corneal que la que se produce con las técnicas de ablación y es por ello que en los últimos años este tipo de cirugías de ablación ha aumentado su número considerablemente. (23)

Las técnicas de ASA incluyen la queratectomía fotorrefractiva (PRK), la queratomileusis subepitelial asistida por láser (LASEK) y la queratomileusis epitelial in situ asistida por láser (Epi-LASIK) como una alternativa a la queratomileusis in situ asistida por láser (LASIK). (3,38)

Estas técnicas se utilizan para tratar miopías bajas y moderadas, miopías con astigmatismo e hipermetropías bajas o moderadas sin astigmatismo

El epitelio corneal en este tipo de cirugías se elimina por varias técnicas, (desbridamiento manual, láser, alcohol diluido y epi-queratomo) de manera previa a la remodelación del estroma corneal con el laser excimer.(4) Una vez terminada la técnica refractiva se coloca una lente de contacto en el ojo para favorecer la regeneración epitelial y reducir el dolor que ocasionaría el parpadeo sobre esa zona de ablación.

El principal inconveniente es que después del proceso quirúrgico, en el periodo postoperatorio, los pacientes se quejan a menudo de varios grados de dolor ocular y discomfort. (4)

La cirugía ocular de ASA ha producido un aumento sustancial en la seguridad, eficacia y previsibilidad de los resultados quirúrgicos, pero a pesar de estos avances, persisten ciertas limitaciones y complicaciones.(5) Se caracteriza por producir un importante dolor postoperatorio que se califica como severo. Comienza pasada una hora de la cirugía y dura hasta 36, 48 o incluso 72 horas después, hasta que la reepitelización se haya completado. El mayor pico de dolor se produce durante las primeras 24h según varios estudios. (6,15,35)

Para ello durante los últimos 15 años se han utilizado distintos tratamientos analgésicos como AINES, anestésicos tópicos diluidos y sin diluir, opioides, fármacos para el dolor neuropático como antiepilépticos, o también anticonvulsivos e incluso antidepresivos. etc...(2,17)

Además del dolor ocular se producen otro tipo de efectos que aumentan el discomfort del paciente como baja visión, fotofobia, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, irritación y picazón.(7) Todo esto lleva a tener que prolongar el uso de distintos tratamientos analgésicos.(17)

El número de estudios destinados a aclarar las propiedades y bases neurales de sensaciones oculares es escaso. Sin embargo, en los últimos años, los síntomas de malestar ocular se han reportado con una frecuencia cada vez mayor debido al uso extendido de las nuevas técnicas quirúrgicas para la corrección de los defectos refractivos, como la queratectomía fotorrefractiva (PRK). Es por ello que cada vez hay un mayor interés en los mecanismos neurales implicados en las sensaciones oculares y a la búsqueda de una relación o causalidad de estas sensaciones desagradables con las alteraciones morfológicas y funcionales producidas en la inervación sensorial del segmento anterior del ojo. (9,11)

Como ya hemos dicho este dolor es calificado como severo, muchos pacientes reportan cifras hasta de 8-9 puntos en una escala de dolor entre 1 y 10. Donde el 1 es el mínimo dolor y el 10 el máximo.(10)

El dolor ocular puede aparecer en cualquier tipo de paciente independientemente de la edad, género, raza u otras características demográficas.(10)

Sería importante lograr un control adecuado del dolor, eso nos ayudaría a reducir la ansiedad que él mismo produce en el paciente e incluso podríamos influir en su decisión a la hora de someterse a una segunda cirugía refractiva. (6,27)

## 4. Marco teórico.

### 4.1 Anatomía e inervación corneal.

La cornea es la estructura más densamente inervada del cuerpo humano, esto en parte se debe a que los axones periféricos tienen una gran cantidad de ramificaciones. Este descubrimiento fue llevado a cabo por Schlemm en 1831 y hasta entonces se pensaba que la cornea no tenía ningún nervio.(9)

Existen en la cornea dos tipos de fibras nerviosas por un lado las fibras rectas, y por otro lado las arrostradas. (45)

El patrón de inervación corneal se describe como haces de nervios orientados radialmente que entran a través de la esclera hasta la cornea. Se originan en la división oftálmica del trigémino ó V par craneal y fundamentalmente a partir de los nervios ciliares largos.(9) Entran en la cornea mayoritariamente por el tercio inferior del estoma dirigiéndose de forma anterior y radial a la zona central donde dan lugar a ramas que inervan la parte anterior y media del estroma.(11,45) En general los filamentos nerviosos, no pierden su vaina de mielina hasta atravesar al menos 1 mm de la cornea, antes de llegar al limbo esclero-corneal dónde se recubren de Celulas de Schwann con el objetivo de mantener la transparencia corneal. Por ello en la periferia corneal los nervios pueden verse como fibrillas más gruesas. Tras formar un plexo anular en el limbo, los nervios van dividiéndose, perforan la membrana de Bowman y forman el plexo subepitelial subbasal, localizado bajo el epitelio.(9,11,45) Las fibras rectas continúan de manera paralela a la superficie ocular hasta alcanzar la capa nasal de células epiteliales, dando ramificaciones con esta misma disposición. Por otro lado las arrosariadas, giran 90° y ascienden de manera perpendicular a la superficie ocular, bifurcándose y originando las terminaciones nerviosas libres del epitelio corneal. Estas terminaciones se encuentran en mayor densidad en los dos tercios centrales de la cornea. (9,45)

Existen en la córnea tres tipos de receptores: nociceptores, polimodales y de temperatura que son responsables de las sensaciones del tacto, dolor y frío o calor. Juegan un papel importante en el reflejo de parpadeo, cicatrización de heridas, y la producción y secreción de lágrimas. Numerosos estudios han establecido que la disfunción del nervio corneal es

una característica frecuente de enfermedades de la córnea que causan opacidades y dan como resultado la ceguera. (45,46)

La mayor parte, alrededor de un 70%, de las fibras nerviosas afrentes son nociceptores polimodales que se activan con fuerzas mecánicas, como irritantes químicos exógenos y endógenos relacionados con mediadores químicos, mediadores de la inflamación y con cambios extremos de temperatura. Alrededor de un 20% son mecano-receptores puros que solo responden a fuerzas mecánicas produciendo un dolor agudo punzante y solo el 10% son receptores sensitivos fríos que evocan sensación de frío.(9)

Los nervios corneales tienen dos funciones fundamentales, por un lado la protección mediante los reflejos producidos en respuesta a estímulos o a la presión y por otro lado juegan un importante papel trófico y su pérdida o disminución de funcionalidad puede producir queratitis neuroparalítica. (9,11,45)

## **4.2 Técnica de A.S.A (Ablación de Superficie Avanzada).**

En general, cada vez son más los oftalmólogos que prefieren este tipo de cirugía refractiva. Argumentan que optimiza los resultados visuales y elevan los perfiles de seguridad al eliminar esa inestabilidad corneal creada por el flap epitelial en el LASIK. Aunque se consideran técnicas seguras, todavía cuentan con la desventaja del discomfort y dolor ocular postoperatorio.(13,23)

Dentro de la ablación superficial avanzada (ASA) englobamos 4 tipos de técnicas. En primer lugar el desbridamiento manual, desbridamiento con alcohol, con epiqueratomo y con laser.(2)

El desbridamiento manual o mecánico se realiza gracias a una cuchilla o cepillo giratorio. Esta técnica ha dejado prácticamente de utilizarse puesto que resulta bastante doloroso para el paciente.

Por otro lado existen algunas técnicas de Laser que también son capaces de eliminar esta primera capa corneal dejando expuesta la zona concreta a remodelar, como por ejemplo el intralaser o el láser de Femtosegundo. (47)

El Epiqueratomo (epi-Lasik) es una máquina que permite realizar un corte muy fino, retirando únicamente la parte superficial del epitelio corneal (a diferencia del Microqueratomo

utilizado en el LASIK). Algunos autores, argumentan que al conservar parte de la membrana nasal epitelial previene la penetración de citoquinas en el estroma corneal, lo que supone una gran ventaja. Además de que al haber menos terminaciones nerviosas, el dolor será menor que en la ablación con alcohol. Este procedimiento sirve para tratar miopías bajas-moderadas e incluso miopía asociada a astigmatismo.(43)

El alcohol etílico se utiliza en la técnica conocida como PRK. La PRK se basa en la corrección de los errores refractivos mediante la ablación de la superficie corneal con la ayuda del láser excimer. Este tipo de cirugía refractiva fue aprobado por la FDA (U.S Food and Drug Administration) en 1995. (3,4)

El procedimiento de PRK consiste en remover el epitelio corneal de la zona de ablación para dejar expuesta la Membrana de Bowman y el estroma superficial corneal, zonas en las cuales se aplicará el laser. Como superficie de ablación seleccionan los 8-8.5-9 mm centrales de la cornea en función de cada estudio. Para remover el epitelio de esa zona y dejar expuesta la Membrana de Bowman y el estroma superficial, la mayoría de ellos utilizan alcohol al 20% durante 20-30 segundos y después irrigan Solucion Salina Balanceada para retirarlo (la cantidad de BSS es muy variable en función de cada estudio, mientras que *Mohammadpour* y *otros* emplean 50cc *Caldwell* y *otros* emplean solo 20cc).

#### PREPARACIÓN PREOPERATORIA.

Se aplica previamente una anestesia tópica, en el caso de los estudios que yo he seleccionado aplican tetracaina 0,5% 2 veces en intervalos de 10 minutos (2) ó 3 veces en intervalos de 5 minutos en el caso del estudio llevado a cabo por *Pakravan* y *otros* (3) durante los 20 minutos previos a la cirugía y por otro lado *Vetrungo* y *otros* aplican 2 gotas oxibuprocaina clorhidrato 0,4% pasado entre ellas un intervalo de 5 minutos. (4) También es común la aplicación de una gota de Lidocaina al 5% cada 10 minutos en un intervalo de 20 minutos.

FARMACO	FRECUENCIA		DURACIÓN
Tetracaina 0,5%	Cada 10 minutos	2 veces	20 minutos previos
	Cada 5 minutos	3 veces	20 minutos previos
Oxibuprocaina clorhidrato 0,4%	Cada 5 minutos	3 veces	20 minutos previos
Lidocaina 5%	Cada 10 minutos	2 veces	20 minutos previos

Además la mayoría de los pacientes han tomado una pastilla de Alprazolam (Trankimazin, Pfizer) 0.5 mg 30 minutos antes de la cirugía.

Después de retirar esa primera capa corneal y dejar expuesta la parte de remodelación corneal, se procede mediante la utilización del Laser Excimer a esa modificación de la estructura corneal previamente prefijada. El Laser Excimer es capaz de romper las uniones intermoleculares de la córnea y es por ello que es capaz de cambiar su estructura.(2,15)

El área tratado con el laser equivale a la zona óptica, es decir, unos 6-6.2mm. Además, este láser dispone de un sistema de fijación y seguimiento de mirada para evitar disparos incorrectos en caso de que el paciente mueva el ojo. También el cirujano puede ayudarse de pinzas tipo Colibri.

Una vez aplicado el laser, muchos cirujanos hoy en día son partidarios de aplicar Mitomicina C en una concentración del 0,02% sobre esa zona ya que argumentan que disminuye las opacidades o lo que conocemos como “haze corneal”, que es consecuencia de la reepitelización o cicatrización corneal. La aplicación se realiza con la ayuda de una hemosteta durante unos 15-20 segundos y después se lava con Suero Fisiológico en cantidad abundante. (48,49)

#### POSTOPERATORIO.

1. Colocación de una lente de contacto terapéutica que no se retirará hasta la reepitelización corneal (se va revisando con las visitas postoperatorias) o según *Caldwell y otros* hasta pasados 6 días de la cirugía.(15)

2. Una vez finalizada la ablación se aplica la medicación postoperatoria:

-Antibiótico: mayoritariamente cloramfenicol 0,5% aunque hay algunos que aplican ofloxacino. (6)

-Medicación esteroidea: Betametasona 0,1% en general aunque alguno también aplica fluometanolona. (17)

-Medicación analgésica, antiinflamatoria: esta medicación es el principal objeto de este estudio y por ello es muy variable, pueden ser AINES, opiáceos, gabapentinas, homatropinas etc..

3. programación de visitas posteriores postoperatorias.

### 4.3 Pacientes candidatos.

Los pacientes son candidatos de estas cirugías, tienen que cumplir una serie de requisitos que son los siguientes:

1. Mayores de 18 años.
2. Refracción estable al menos durante un año.
3. Miopía entre -0.50 y -12 dp.
4. Astigmatismo menor o igual a 5 dp.
5. Hipermetropía menor a 6 dp.

7. No padecer ninguna de las siguientes patologías oculares: queratocono, queratitis herpética, miopía progresiva, patologías corneales, glaucoma y cataratas. Estas tres últimas están sujetas a criterio del propio oftalmólogo que va a realizar la operación. Hay que valorar si existen otras patologías del segmento anterior como ojo seco, blefaritis etc...

8. No padecer ninguna de las siguientes patologías sistémicas: enfermedades vasculares no controladas, enfermedades inmunes, queloides, inmunodepresión y diabetes mellitus, esta última a criterio de oftalmólogo.

9. No estar embarazada. (3,6,17,25,27)

<b>Contraindicaciones absolutas y relativas.</b>	
<b>Contraindicaciones absolutas</b>	
<b>General.</b>	Embarazo
	Enfermedades sistémicas colágeno-vasculares
	Diabetes mellitus mal controlada
	Diabetes mellitus mal controlada
	SIDA
<b>Oculares.</b>	Queratocono avanzado Ojo seco grave
	Catarata
<b>Contraindicaciones relativas</b>	
<b>General</b>	General Diabetes mellitus controlada Ojo seco leve
<b>Oculares</b>	Glaucoma controlado, daño leve del nervio óptico

## 4.4 Dolor en ASA.

Como ya hemos comentado anteriormente, la PRK se realiza en la zona central corneal que es la más inervada.(45) El desbridamiento con alcohol se realiza en los 8.5 mm centrales aproximadamente y la fotoablación con láser abarca una zona óptica de 6-6.2 mm. Además, esta fotoablación con laser excimer se produce en la Membrana de Bowman o estroma muy superficial, dónde ya podemos encontrar terminaciones nerviosas libres. Estas comienzan a estar presentes en el estroma superior y van aumentando hasta la superficie o epitelio.

El dolor intenso de la PRK se atribuye por un lado a que la ablación corneal deja numerosas fibras nerviosas altamente sensitivas expuestas, lo que conduce a un dolor calificado como severo y a un proceso inflamatorio. (37) Las fibras nerviosas lesionadas, aumentan su actividad de manera espontánea en el momento en que son lesionadas y comienzan a disparar impulsos nerviosos a una frecuencia que aumenta rápidamente en función de la amplitud del estímulo y alcanzara un pico máximo cuando se este produciendo un daño celular.(9,11)

Otras fibras nerviosas, no lesionadas, como consecuencia de este procedimiento quirúrgico quedan sus terminaciones nerviosas libres expuestas a la superficie.

Todas estas fibras y terminaciones nerviosas afrentes hacen que se desencadenan factores inflamatorios como prostaglandinas (PGs) y neuropeptidos capaces de activar las terminaciones nociceptoras intactas o no lesionadas, aumentando todavía más el grado de dolor. Estos neuropéptidos estimulan la llegada de células inflamatorias, NGF, neurotrofinas etc..(18,32)

El dolor suele iniciarse pasada una hora de la cirugía y va aumentando rápidamente durante las primeras 3-4h, el pico máximo de dolor se registra siempre dentro de las primeras 24h, entonces comienza a disminuir poco a poco hasta que deja de doler, aproximadamente pasadas unas 72h. (6,25,44)

Cuando las terminaciones nerviosas se dañan, posteriormente no se recupera exactamente la sensibilidad especifica anterior. (9,11)

## 4.5 Medida del dolor.

El dolor es una experiencia personal y subjetiva que depende de múltiples factores asociados y por ello es difícil de cuantificar. A lo largo de los años se han ido realizando diferentes investigaciones para lograr un formato válido y estandarizado de medida del dolor. (13)

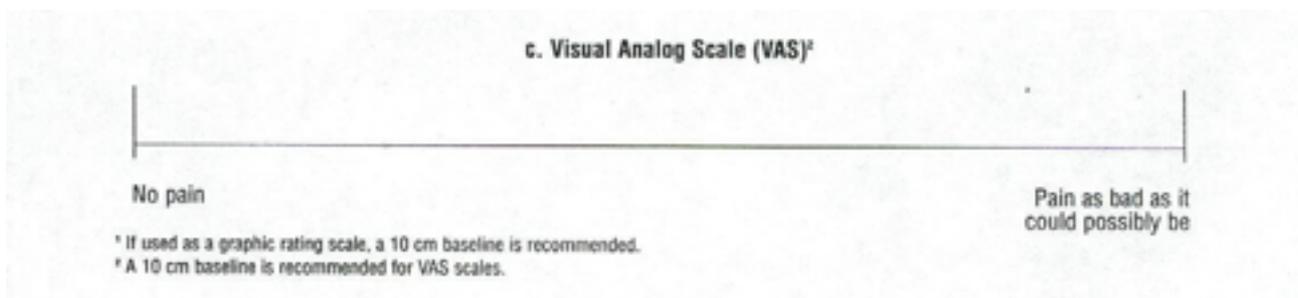
Actualmente las escalas de medida del dolor más utilizadas son las siguientes: Escala Visual Análoga (VAS), Escala Verbal Numérica (VRS) y Escala de Caras Revisadas (FPS-R), cada una de ellas tiene una serie de ventajas y desventajas. (18)

La Escala Verbal Numérica es la más ampliamente utilizada, consiste en una serie de adjetivos que describen distintas intensidades de dolor con las cuales cada paciente debe identificarse. (13,18)



Analogue visual pain scale. Fuente: Badala F, Fioretto M, Macri A. Effect of topical 0.1% indomethacin solution versus 0.1% fluorometholon acetate on ocular surface and pain control following laser subepithelial keratomileusis (LASEK). Cornea. 2004;23(6):550-3.

La Escala Visual Análoga consiste en una línea de 100mm en la cual los pacientes identifican su intensidad de dolor, comenzando a la izquierda por ausencia de dolor y a la derecha el máximo dolor. (18)



Escala Visual Análoga de Dolor. Fuente: Badala F, Fioretto M, Macri A. Effect of topical 0.1% indomethacin solution versus 0.1% fluorometholon acetate on ocular surface and pain control following laser subepithelial keratomileusis (LASEK). Cornea. 2004;23(6):550-3.

La Escala de Caras Revisada consta de una serie de caras con las cuales el paciente debe identificarse, desde una situación de bienestar máximo hasta el malestar total. Figura 2.

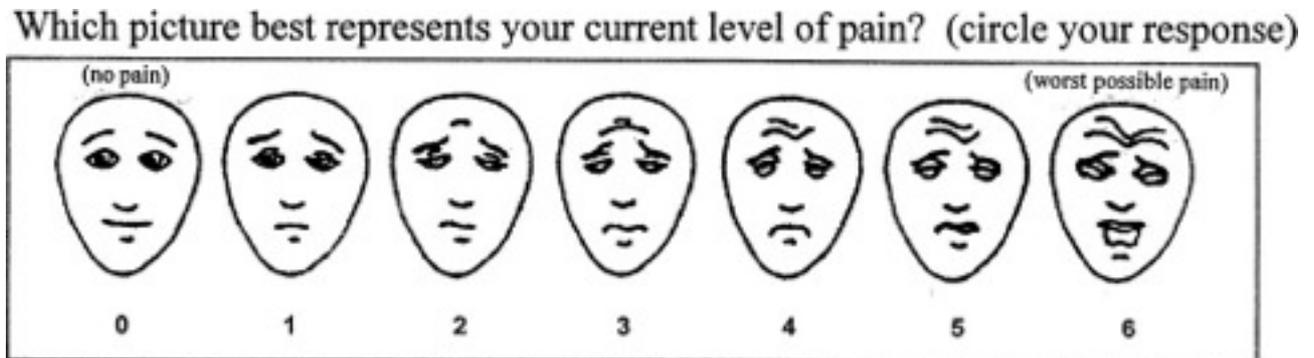


Figura 2. Escala Revisada de Caras. Fuente: Nissman SA, Tractenberg RE, Babbar-Goel A, Pasternak JF. Oral gabapentin for the treatment of postoperative pain after photorefractive keratectomy. Am J Ophthalmol. 2008;145(4):623-9.

## 4.6 Descripción de los tratamientos en estudio.

### 4.6.1 Solución Salina Balanceada.

La solución salina balanceada estéril contiene por cada ml cloruro sódico al 0.64%, potasio clorhídrico al 0.075% cloruro cálcico al 0.048%, cloruro de magnesio al 0.030%, acetato de sodio al 0.170% y agua inyectable. Esta indicado para irrigación ocular durante procedimientos quirúrgicos como cataratas, vitrectomias, cirugías refractivas y otros.(19) Varios estudios sugirien que el uso de BBS refrigerada durante la PRK limita el dolor postoperatorio y ayuda a prevenir la neblina, sin embargo puede ser molesto e incomodo para el paciente.(1)

Esta contraindicado en casos de hipersensibilidad a cualquier elemento de su composición. Hasta el momento no se conoce ninguna interacción medicamentosa.

### 4.6.2 Antiinflamatorios no esteroideos.

Son uno de los tipos de medicación más prescritos en medicina por sus funciones analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. A menudo son utilizados para reducir el dolor y la fotofobia tras la cirugía refractiva.(20)

Es un grupo químicamente heterogéneo de compuestos que se pueden agrupar en seis clases:

Salicilatos, fenamatos, índoles, ácidos fenilalcanoicos, ácidos fenilaceticos y pirazolonas. Actualmente, para la administración oftálmica solo se comercializan los índoles, ácidos fenilaceticos y fenilalcanoicos porque el resto son inestables o incluso tóxicos.(21)

Como consecuencia de la ablación corneal quedan expuestas numerosas fibras nerviosas altamente sensitivas dando lugar a un dolor intenso y a inflamación, respuesta mediada por prostaglandinas.

La Ciclooxygenasa (COX) es un importante grupo de enzimas participantes en los procesos inflamatorios. Están relacionadas con el metabolismo del ácido araquidónico y por tanto con la síntesis de tromboxanos y prostaglandinas.(20) Estas últimas son producidas por el estroma y epitelio corneal, y se sabe que aumentan la sensibilidad al dolor de los receptores. (38,39) Se ha demostrado que existen dos isoformas distintas de esta enzima COX que son COX-1 y COX-2.(22,20) El mecanismo de acción de los AINES se basa en inhibir la ciclooxygenasa o COX y por ello la producción de prostaglandinas que causan vasodilatación, migración de leucocitos y alteración de la barrera sanguínea ocular. Es por esto que se ha llegado a pensar que la inhibición de esta COX puede tener efectos terapéuticos.(20) Además de todo ello la síntesis endógena de prostaglandinas puede producir a nivel ocular miosis, hiperemia conjuntival y cambios en la presión intraocular.(23,38)

Otro mecanismo anti-inflamatorio de los AINES se basa en la supresión de la locomoción y la quimiotaxis de los polimorfonucleares, sobre los cuales ejercen un efecto directo. Además inhiben las citoquinas inflamatorias y reducen la activación de los mastocitos en los modelos experimentales de la alergia ocular.(23,24)

Aunque la relación entre las prostaglandinas y la hiperalgesia no está del todo clara, se cree que las prostaglandinas causan hiperalgesia sensibilizando las terminaciones nerviosas del dolor.(25)

Actualmente, en oftalmología los AINES se utilizan de manera tópica para tratar la inflamación de la superficie ocular (conjuntivitis alérgicas) y el segmento anterior y en cirugía oftalmológica tienen tres funciones principales:

1. Prevención de miosis en cirugía de cataratas.
2. Tratamiento del dolor e inflamación derivado de la cirugía refractiva y de cataratas.

### 3. Prevención y tratamiento del edema macular cistoide tras intervención de cataratas.

Aunque todos los AINES tienen buena absorción vía oral, alcanzando niveles séricos máximos entre 1-3 horas posteriores a su ingestión, se ha demostrado que la aplicación tópica es capaz de penetrar y actuar en el ojo con más eficacia que la administración oral.

(21)

Sin embargo, los AINES tópicos se asocian también con una serie de efectos adversos como retraso en la reepitelización corneal, ulceraciones e incluso queratolisis.(6)

#### A. Nepafenaco.

En Estados Unidos se utiliza el nepafenaco para el tratamiento del dolor y la inflamación en la cirugía de cataratas. Debido a que no tiene cargas polares es capaz de penetrar más rápidamente en la cornea que otros con más polaridad.(20) Según un estudio llevado a cabo en conejos es capaz de penetrar incluso 6 veces más rápido que el diclofenaco.

(25,26)

#### B. Diclofenaco.

Es uno de los AINES aprobados por la U.S Food and Drug Administration (FDA).(20) Derivado del ácido fenilacético, al ser fácilmente hidrosoluble esta disponible como solución oftálmica.

En principio fue aprobado por la FDA para tratar la inflamación derivada de la cirugía de cataratas y minimizar el dolor y la fotofobia de la cirugía refractiva.(21)

Gracias a estudios clínicos realizados anteriormente, ya está bien establecido que el diclofenaco es capaz de reducir el dolor postoperatorio derivado de la cirugía refractiva.(27)

Sus propiedades están bien estudiadas pero a veces obtenemos resultados conflictivos. Mientras que según algunos estudios el diclofenaco es el AINE más eficaz para tratar este tipo de dolor, otros dicen que no hay diferencias significativas en comparación con la indometacina o ketorolaco (28) e incluso que es menos eficaz que el flurbiprofen. (29)

Además de los efectos adversos asociados en general a todos los AINES está demostrado que la administración sistémica de diclofenaco produce hepatotoxicidad. (23,30)

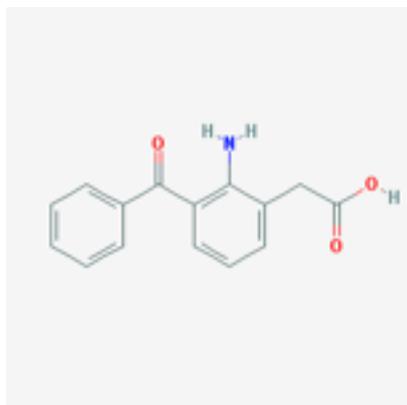
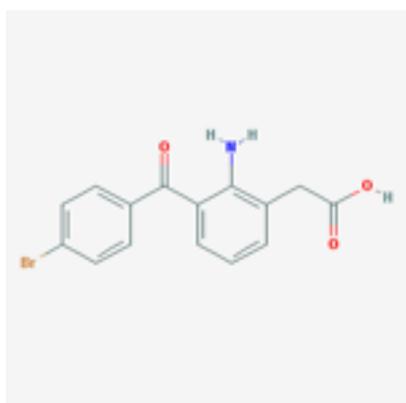
### C. Bromofenaco.

La estructura química del bromofenaco es la correspondiente a un ácido fenilacético, semejante al Amfenac, la única diferencia es que tiene un átomo de bromo en el carbono cuarto. Esta diferencia podría ser responsable de una mejor capacidad de penetración en el tejido ocular, de mayor actividad antiinflamatoria y mejor efecto inhibitorio sobre COX-2. (20)

Según un estudio llevado a cabo por *Kida et al* donde compara la actividad inhibidora de la COX-2 del bromofenaco con nepafenaco, diclofenaco y ketorolaco, el primero es tres o cuatro veces más potente que las otras tres formulaciones en inhibir la COX-2. (31)

La administración sistémica de bromofenaco, conlleva efectos adversos como una elevación o aumento de la incidencia de las enzimas del hígado.(30)

En primer lugar se aprobó la solución oftálmica de bromofenaco sódico al 0,1% en Japón en el año 2000 para tratar la inflamación postoperatoria, blefaritis, conjuntivitis y escleritis. En el año 2005 fue aprobada la misma solución en USA para el tratamiento de la inflamación ocular derivado de la cirugía de cataratas y ya en 2006 la FDA de US expandió su uso para reducir el dolor derivado de esta misma cirugía.(23)



Fuente: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

#### D. Flurbiprofen.

Hasta el momento no ha sido aprobado por la FDA ( Food and Drug Administration). (32)

#### E. Indometacina.

Derivado del grupo indole que inicialmente se comercializó como una solución de aceite de semilla de sésamo pero resulto ser irritante e inadecuado para su uso clínico generalizado. Hoy esta disponible como indometacina tópica suspensión acuosa al 1% (Indocid suspensión oftálmica, Merck, Sharp & Dohme) fuera de Estados Unidos. También se ha formulado una solución de indometacina al 0,1% pero tampoco esta comercialmente disponible. (21)

#### F. Ketorolaco.

La administración sistémica esta relacionada con serias reacciones adversas gastrointestinales, renales y hematológicas. (23,30)

### **4.6.3 Gabapentina.**

Es un análogo del ácido gamma-aminobutírico o GABA que inicialmente se comercializó como anticonvulsivo, aunque también tiene propiedades antinociceptivas y antihiperálgicas.

En particular nos interesa su capacidad de tratar el dolor neuropático, aspecto que ha sido evaluado últimamente en múltiples estudios y está recabando en los últimos años un interés especial

Muchos cirujanos de refractiva aceptaron el uso de esta medicación para sus pacientes tratados con PRK antes de existir evidencia científica, simplemente basados en el boca a boca de su utilidad. (3,17)

Se piensa que su mecanismo de acción sobre el dolor neuropático esta basado en el bloqueo de la liberación de neurotransmisores excitatorios mediante la unión a cualquiera de los canales de calcio o a los receptores GABA. (3)

Por otra parte tras un trauma quirúrgico puede desencadenarse una hiperálgia derivada de una sensibilización central prolongada. La acción de la gabapentina en este caso se basa en reducir la excitabilidad de neuronas secundarias nociceptivas en el asta dorsal

medular. Esto se relaciona con la supresión de estímulos nocivos inducidos por la liberación de aminoácidos en el cordón espinal. (33)

Actualmente, solo está disponible de forma oral. Su absorción se realiza en el intestino delgado a partir de un transporte facilitado por el L-aminoácido, que es saturable y por ello la biodisponibilidad de la gabapentina varía inversamente con la dosis. (34)

Tanto la gabapentina como la pregabalina son absorbidos a nivel del intestino delgado y es por este motivo que la gabapentina es saturable, su biodisponibilidad varía inversamente con la dosis; dosis de 300 mg tienen una biodisponibilidad de aproximadamente 60% mientras que por ejemplo dosis de 600 mg, su biodisponibilidad es disminuida a 45%. La pregabalina por su parte experimenta una farmacocinética lineal y por tanto no se altera su absorción con el incremento de la dosis, en este sentido su biodisponibilidad puede llegar a ser superior al 90% en individuos sanos (12-14,34)

EFECTOS ADVERSOS GABAPENTINA		
<b>GENERALES</b>	<i>POCO FRECUENTES</i>	dolor torácico, celulitis, malestar, dolor de cuello, edema facial, reacción alérgica, abscesos, escalofríos, fiebre y escalofríos
	<i>RAROS</i>	olor corporal, quistes, fiebre, dolor pélvico, bultos en el cuello, valor anormal del nitrógeno ureico en sangre, sepsis, infección vírica
<b>Sistema cardiovascular.</b>	<i>POCO FRECUENTES</i>	hipertensión, síncope, palpitaciones, migraña, hipotensión, desórdenes periféricos, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, vasodilatación
	<i>RAROS</i>	angina pectoris, fallo cardíaco, fragilidad capilar, flebitis, tromboflebitis, venas varicosas
<b>Aparato digestivo:</b>	<i>POCO FRECUENTES</i>	gastroenteritis, aumento del apetito, moniliasis oral, sed, heces anormales, anorexia, enzimas hepáticas anormales, absceso periodontal
	<i>RAROS</i>	colecistitis, colelitiasis, úlcera de duodeno, incontinencia fecal, gingivitis, obstrucción intestinal, melena, ulceraciones de boca, hemorragia rectal y gingivitis
<b>Efectos endocrinos, metabólicos y nutricionales</b>	<i>POCO FRECUENTES</i>	diabetes mellitus, edema, gota, hipoglucemia, pérdida de peso
	<i>RAROS</i>	aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la láctico-deshidrogenasa, cetoacidosis diabética
<b>Efectos hematológicos y linfáticos</b>	<i>POCO FRECUENTES</i>	equimosis, anemia
	<i>RAROS</i>	linfadenopatía, disminución de la protrombina
<b>Sistema musculoesquelético</b>	<i>POCO FRECUENTES</i>	artritis, artralgia, mialgia, artrosis, calambres en las piernas, miastenias
	<i>RAROS</i>	dolor en las piernas, alteraciones en articulaciones y tendones. En raras ocasiones se han descrito casos aislados de rabdomiólisis
<b>Sistema nervioso central</b>	<i>FRECUENTES</i>	confusión, depresión
	<i>POCO FRECUENTES</i>	vértigo, nerviosismo, parestesia, insomnio, neuropatía, disminución de la libido, ansiedad, pesadillas, disartrias, nistagmo, euforia, hiperestesia, hipocinesia.
	<i>RAROS</i>	agitación, hipertonía, aumento de la libido, desórdenes del movimiento, mioclono, desórdenes vestibulares
<b>Sistema respiratorio:</b>	<i>POCO FRECUENTES</i>	tos, bronquitis, rinitis, sinusitis, neumonía, asma, epistaxis
	<i>RAROS</i>	hemoptisis, alteración de la voz
<b>Piel y anexos</b>	<i>POCO FRECUENTES</i>	prurito, ulceraciones de la piel, herpes zoster, dermatitis fúngica, forunculosis, herpes simple, psoriasis, sudoración, urticaria y rash vesículoampollosos

	<i>RAROS</i>	acné, rash maculopapular, carcinoma de la piel, coloración e hipertrofia de la piel
<b>Sentidos</b>	<i>POCO FRECUENTES</i>	visión anormal, dolor de ojos, perversión del gusto, sordera
	<i>RAROS</i>	hiperemia conjuntival, retinopatía diabética, microhemorragias fúndicas, trombosis de las venas retinianas, pérdida del sentido del gusto
<b>Sistema urogenital</b>	<i>POCO FRECUENTES</i>	infección urinaria, disuria, impotencia, incontinencia urinaria, moniliasis vaginal, dolor de mamas, alteraciones menstruales, poliuria
	<i>RAROS</i>	cistitis, anormalidades de la eyaculación, hinchazón del pene, ginecomastia, nocturia, pielonefritis, frecuencia urinaria, hinchazón del escroto.
<b>OTRAS</b>		angioedema, fluctuaciones de la glucosa sanguínea, eritema multiforme, fiebre, hiponatremia, ictericia y síndrome de Stevens-Johnson

Fuente: (vademecum) <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/g001.htm>

*Kok-Yuen Ho y otros* realizan un metaanálisis sobre el tratamiento del dolor postoperatorio con gabapentina administrada de forma preparatoria en una, dos o tres tomas según cada estudio, las dosis administradas están entre 300mg y 1200mg. Argumentan que hay poca información sobre la actuación de la gabapentina junto a opioides como morfina y fentanilo, utilizados como medicación de rescate.(33)

La conclusión a la que llegan, es que gracias a la administración de gabapentina se reduce el consumo de opioides como morfina y fentanilo y con ello los efectos adversos derivados que según dicho estudio son: náuseas, vómitos, sedación, mareos, prurito, retención urinaria, estreñimientos y depresión respiratoria. (33)

#### **4.6.4 Pregabalina.**

Es también una estructura análoga del neurotransmisor inhibitor GABA. Al igual que la gabapentina, de la cual deriva, tiene acciones anticonvulsiantes, antihiperálgicas, ansiolíticas sobre el dolor neuropático. Como ventajas es más potente, tiene un perfil más favorable farmacodinámicamente que puesto que la absorción es independiente de la dosis, y además conlleva menos efectos adversos que la gabapentina. (17)

#### **4.6.5 Morfina.**

Se ha demostrado que los opioides y derivados aplicados localmente son capaces de producir un efecto analgésico tras una ablación corneal. Según varios estudios recientes, los tejidos inflamados contienen receptores opioides que interactúan con estas drogas de manera rápida al ser aplicados típicamente producen este efecto analgésico.

Sin embargo, son numerosos los efectos adversos derivados de este tipo de medicaciones opioides, y por ello se tiende a evitarlos. Algunos de esos efectos adversos son: náuseas, vómitos, sedación, mareos, prurito, retención urinaria, estreñimiento y depresión respiratoria, confusión, insomnio, alteraciones del pensamiento, cefalea, contracciones musculares involuntarias, somnolencia, dolor abdominal, anorexia,, sequedad de boca, dispepsia, hiperhidrosis, rash, astenia y retención urinaria (más frecuente vía epidural o intratecal) (33,41)

## **5. Revisión sistemática de los diferentes estudios.**

### **5.1 Temperatura de la solución salina balanceada.**

*Marcus C Neuffer* parte de que actualmente el uso de BSS refrigerada durante la PRK está muy extendido para calmar el dolor y tratar la inflamación producida en esta cirugía pero resulta incómoda e incluso molesto para el paciente. Por ello se plantea la verdadera utilidad de esta BSS refrigerada y para comprobarlo llevo a cabo un estudio a partir del cual no encontré diferencia significativa en el dolor ocular postoperatorio entre los grupos de estudio (solución salina balanceada refrigerada y a temperatura ambiente) en cualquier punto durante los 5 días posteriores a la cirugía, con un intervalo de confianza del 95%. Además, añade que la solución refrigerada es incómoda para el paciente. (1)

### **5.2 Antiinflamatorios no esteroideos.**

#### A. Nepafenaco.

*Caldwell* y otros realizan una comparación del nepafenaco 0.1% con placebo a partir de la cual demuestran que el nepafenaco 0,1% es efectivo en la reducción del dolor postoperatorio derivado de la cirugía refractiva [día 1 (0.76 vs 1.68) día 2 (1.26 vs 2.23)  $P < 0.0005$  EVA 0-10] y que además no produce un retraso en la reepitelización corneal comparado con el placebo. (15)

Un estudio llevado a cabo por *Colin y otros*, basandose en la efectividad ya demostrada en estudios anteriores del diclofenaco efectúa una comparación del nepafenaco al 0,1% y 0,03% con el diclofenaco 0,1% y llega a la conclusión de que el nepafenaco tanto al 0,1% como al 0,03% es eficaz en el tratamiento del dolor postoperatorio derivado de la cirugía refractiva y además todos ellos son bien tolerados. El dolor de los pacientes es evaluado utilizando una escala visual análoga de 10 puntos donde el 0 significa ningún dolor y el 9 el máximo dolor posible. Las diferencias mas significativas se produjeron a las 3 h de la cirugía refractiva donde el grupo de nepafenaco al 0,1% presento cifras de dolor mas bajas que el grupo de nepafenaco al 0,03% (3.0 vs 4.0;  $p < 0.038$ ) y a la hora de dormir del segundo día cuando el nepafenaco al 0,1% presento cifras significativamente mas bajas que el diclofenaco al 0,1% (1.9 vs 3.1;  $p < 0.024$ ).

La reepitelización corneal fue semejante en los tres grupos. (35)

Otro estudio llevado a cabo por *Donnenfeld* en el que compara el nepafenaco 0,1% con el ketorolaco trometamina esclarece que ambos tratamientos son efectivos en la reducción del dolor, no hay diferencia estadísticamente significativa en las medias del dolor postoperatorio de ambos ( $P > 0.05$ ) y ninguno de ellos tiene efectos adversos en la reepitelización corneal. Se ha demostrado que el nepafenaco 0,1% ofrece una mayor comodidad en los valores medidos (dolor  $P = 0.090$ , irritación  $P = 0.007$  y quemazón  $P = 0.003$ ) en la medición del tercer día. En general la comodidad proporcionada por el nepafenaco 0,1% es significativamente mejor que el ketorolaco 0,4% (7,43 vs 6,41 ,  $p < 0,0001$ ) en el tercer dia. Ambos son efectivos, pero el nepafenaco proporciona mayor comodidad en general. (36)

Por otro lado *Durrie y otros* comparan la eficacia del nepafenaco 0,1% con ketorolaco trometamina 0,4% y con bromofenaco 0,09%. Como conclusión obtienen que la reducción del dolor es más rápida con nepafenaco que con ketorolaco y bromofenaco. (37)

### B. Diclofenaco.

Según un estudio llevado a cabo por *M.Mohammadpour y otros*, la administración de una gota de diclofenaco al 0,1% dos horas antes de la cirugía refractiva incrementa la eficacia del control del dolor postoperatorio de forma clínica y estadísticamente significativa sobretudo durante las primeras 24h. Hacen un énfasis especial en que la administración de dicha medicación debe de ser previa a la cirugía, para lograr un mayor control, es decir preoperatoria. La medida media del dolor fue (0.97 +- 1.97 en el grupo de diclofenaco

frente a 2.09 +- 3.36 en el grupo control (escala de 0-10 p=0.018 IC 95%). Durante el segundo día no hubo diferencia significativa (p= 0.887). (Verbal numerical rating scale donde 0 es el mínimo dolor y 10 el máximo)

Además, en el postoperatorio no hubo complicaciones de reepitelización ni visión borrosa o neblina ni en el grupo tratado con diclofenaco ni en el de placebo. (38)

*Eslampour y otros* basándose en las desventajas derivadas de la administración tópica de AINES comentadas anteriormente, como retraso en la reepitelización, lleva a cabo un estudio para comprobar la eficacia del diclofenaco oral de liberación prolongada 100 mg en comparación con la administración de una medicación oral de rutina como acetaminofen 500mg e ibuprofeno 400mg aplicados preoperatoriamente (21h día previo a la intervención quirúrgica y 9h del día de la intervención). El resultado indica que la administración preoperatoria de diclofenaco oral de liberación prolongada es efectivo en comparación con otras técnicas orales de rutina a la hora de paliar el dolor derivado de la cirugía refractiva. Las medias de dolor fueron las siguientes [ 4.32+-2.72 vs 6.52+-1.99 P<0.001 escala de 0-10]. La principal limitación de este estudio es que al ser de administración oral, la tolerancia no es igual para todos los participantes. (27)

#### C. Bromofenaco.

Durrie y otros realizaron un estudio comparativo del nepafenaco 0,1% con ketorolaco trometamina 0,4% y con bromofenaco 0,09% a partir del cual concluyeron que la reepitelización fue más lenta en los pacientes tratados con bromofenaco. (37)

#### D. Flurbiprofen.

Un estudio llevado a cabo por *Vetrugno y otros* compara Flurbiprofen, Diclofenaco, Indometacina, Ketorolaco y placebo. Como conclusión obtiene que el Flurbiprofen es el más efectivo y mejor tolerado, el problema está en que no está aprobado por la FDA. (6)

#### E. Indometacina.

*Badala y otros* llevaron a cabo un estudio comparando la eficacia de la indometacina 0,1% tópica con el acetato de fluormetanolol 0,1% tras la realización de una cirugía LA-

SEK como conclusión obtuvieron que la indometacina es mejor reductor del dolor que el acetato de fluormetanolol y además produce una reepitelización más rápida. (39)

#### F. Ketorolaco.

*Solomon y otros* realizan un estudio basado en la eficacia del ketorolaco comparándolo con placebo y como resultado obtienen que el ketorolaco es un tratamiento eficaz y efectivo para el dolor derivado del lasek. (8)

*Narvaez y otros* realizan una comparación de diclofenaco con ketorolaco concluyendo que ambos son eficaces. (12)

### **5.3 Gabapentina y Pregabalina.**

Lichtinger A. y otros llevan a cabo un estudio a partir del cual se obtiene que la gabapentina 300mg administrada de forma oral redujo significativamente el dolor postoperatorio durante las primeras 72h en comparación con placebo ( $p=0.001$  frente a  $p=0.024$ ). No hubo efectos adversos asociados excepto discomfort producido por la gabapentina. (40)

Mohammad Pakravan y otros realizan un estudio en el que comparan la Gabapentina 300mg con Pregabalina 75 mg y placebo, todo ello administrado de manera oral. A partir de él obtienen que tanto la gabapentina como la pregabalina son eficaces en el tratamiento del dolor postoperatorio derivado de la ASA. Las media de dolor fue 0.9 uds mas alta en el grupo placebo que en pregabalina ( $p=0.029$ ) y 1 ud mas alta que en el grupo Gabalina ( $p=0.023$ ). Además, el dolor severo fue significativamente mas prevalen en el grupo placebo, sobretodo durante la mañana del primer día de postoperatorio ( $p=0.043$ ) y también este necesito mas medicación de rescate. (17)

### **5.4 Morfina.**

*Faktorovic EG y otros* llevan a cabo un estudio clínico para comparar la eficacia de la morfina respecto del placebo y obtienen que las cifras del dolor fueron menores en el grupo morfina en general durante los 4 dias posteriores a la PRK. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a partir de la escala numérica el día de la intervención y el

primer día de postoperatorio ( $p < 0.05$ ) a partir de la escala visual análoga las diferencias estadísticamente significativas se obtuvieron e día de la intervención y los días 1 y 2 de postoperatorio. Además la inflamación fue también algo menor, y no encuentran diferencias significativas en la velocidad de curación o reepitelización corneal y en los resultados refractivos. Las dosis de analgésicos orales de rescate fueron mucho más altas en el grupo placebo. (41)

## 6. Discusión.

A partir de toda la información recabada hasta ahora podemos extraer una serie de conclusiones. En primer lugar los estudios comparativos farmaco-placebo, son de gran utilidad para ver si un fármaco es eficaz o no. Podemos extraer conclusiones de 2 tipos, por un lado si un fármaco es eficaz o no, en comparación con placebo y por otro lado a partir de estudios comparativos sabremos que fármacos son más eficaces respecto de otros.

EFICACIA COMPROBADA DE LOS FÁRMACOS						
(Caldwell and Reilly 2008)	Nepafenaco 0,1%	Placebo				EFICAZ
(Mohammad pour, Jabbarvand et al. 2011)	Diclofenaco 0,1%	Placebo				EFICAZ
(Lichtinger, Purcell et al. 2011)	Gabapentina	Placebo				EFICAZ
(Pakravan, Roshani et al. 2012)	Gabapentina 300 mg	Pregabalina 75 mg	Placebo			EFICACES
(Faktorovich and Basbaum 2010)	Morfina	Placebo				EFICAZ
(Solomon, Donnenfeld et al. 2004)	Ketorolaco	Placebo				EFICAZ
(Vetrugno, Maineo et al. 2000)	Diclofenaco 0,1%	Flurbiprofen	Ketorolaco	indometacina	placebo	EFICACES

A partir de esta tabla que recoge los resultados obtenidos en los distintos ensayos, vemos que todos los fármacos estudiados son eficaces para el tratamiento del dolor ocular post-operatorio derivado de la ASA en comparación con placebo. El único fármaco estudiado del que no disponemos de ningún ensayo comparativo con placebo es el Bromofenaco 0,9%, pero sabemos según el estudio realizado por *Durrie y otros* que produce cierto retraso en la reepitelización corneal, demuestran que es mucho más lenta que otros como Nepafenaco 0,1% o Ketorolaco 0,4 % entonces deberíamos descartarlo.

Por otro lado existen otros tipos de ensayos que lo que hacen es comparar unos fármacos con otros y nos son útiles para discriminar aquellos que a pesar de ser eficaces no lo son tanto como pueden serlo otros.

ESTUDIO	FARMACO 1	FARMACO 2	FARMACO 3	FARMACO 4	MAYOR EFICACIA
(Colin and Paquette 2006)	Nepafenaco 0,1%	Nepafenaco 0,03%	Diclofenaco 0,1%		Nepafenaco 0,1%
(Donnenfeld, Holland et al. 2007)	<b>Nepafenaco 0,1%</b>	Ketorolaco 0,4%			Nepafenaco 0,1%
(Durrie, Kennard et al. 2007)	<b>Nepafenaco 0,1%</b>	Ketorolaco 0,4%	Bromofenaco 0,9%		Nepafenaco 0,1%
(Eslampour, Malaekheh-Nikouei et al. 2013)	Acetaminofen 500 mg	Ibuprofeno 400 mg	Diclofenaco oral		Diclofenaco oral.
(Badala, Fioretto et al. 2004)	<b>Indometacina</b>	Acetato de fluormetanolol 0,1%			Indometacina
(Pakravan, Roshani et al. 2012)	Gabapentina 300 mg	Pregabalina 75 mg			Gabapentina y pregabalina eficaces
(Vetrugno, Maino et al. 2000)	Diclofenaco 0,1%	<b>Flurbiprofen</b>	Ketorolaco	Indometacina	Flurbiprofen
(Narvaez, Krall et al. 2004)	Diclofenaco 0,1%	Ketorolaco 0,4%			Ambos eficaces

Podemos concluir a partir de los siguientes datos que dentro de los AINES de administración tópica los mas eficaces serian Flurbiprofen y Nepafenaco 0,1%. Teniendo en cuenta que el Flurbiprofen hasta el momento no ha sido aprobado por la FDA, nos quedaríamos con el Nepafenaco 0,1%. Seria de utilidad para futuras investigaciones realizar comparaciones de Nepafenaco 0,1% con Flurbiprofen.

En cuanto a la administración oral el Diclofenaco es buen fármaco.

Respecto la elección de la vía de administración tenemos que tener en cuenta por un lado que la administración sistémica del diclofenaco se relaciona con hepatotoxicidad además de otros síntomas producidos por todos los AINES, que la tolerancia no es la misma para cada paciente y que la actuación de esta vía de administración es más lenta. Aunque todos los AINES tienen buena absorción vía oral, alcanzando niveles séricos máximos entre 1-3 horas posteriores a su ingestión, se ha demostrado que la aplicación tópica es capaz de penetrar y actuar en el ojo con mas eficacia que la administración oral. (21)

Por otro lado la administración tópica de AINES en ocasiones se ha relacionado con retraso en la reepitelización corneal, ulceraciones o incluso queratolisis pero sí tenemos en cuenta los resultados obtenidos respecto a la reepitelización corneal tras la aplicación tópica de AINES o en este caso Nepafenaco 0,1%, que según estos ensayos es el más eficaz, podemos ver que en comparación con placebo no produce ningún tipo de retraso en la reepitelización corneal según Caldwell y otros. Además en los otros ensayos disponibles la reepitelización también es buena.

La indometacina también es un fármaco eficaz en comparación con el Acetato de Fluorometanolol 0,1% y además tiene buena reepitelización pero creo que serian necesarios más ensayos, hay poca información y pocos estudios sobre este fármaco.

Por otro lado respecto de la gabapentina 300 mg y pregabalina 75mg, concluimos que ambos son eficaces pero hay que tener en cuenta que la pregabalina tiene una farmacodinamica más favorable ya que la absorción es independiente de la dosis y que los efectos secundarios o el discomfort con esta ultima son menores, según el estudio llevado a cabo por *Pakravan et al* entre otros estudios. Por lo tanto en caso de elección nos quedaríamos con pregabalina 75 mg.

Podemos concluir que tanto Nepafenaco 0,1% como Pregabalina 75 mg, Morfina e Indometacina son los fármacos más eficaces según los ensayos clínicos incluidos en esta revisión sistemática. Para saber concretamente por cual de los tres deberíamos decantarnos deberíamos realizar estudios comparativos con estos tres tipos de fármacos teniendo en cuenta aspectos como los puntos de dolor, problemas de reepitelización, absorción, tolerancia, tiempo de actuación etc en resumen, aspectos positivos y negativos de cada uno de ellos para poder extraer unas conclusiones correctas.

Hasta aquí hemos dado respuesta a la pregunta que crea el primer objetivo específico de este trabajo. ¿Qué fármacos son eficaces en el tratamiento del dolor postoperatorio derivado de la cirugía de A.S.A?

Ahora debemos responder a la pregunta de la cual deriva el segundo objetivo específico ¿Qué fármaco es más seguro?

<b>SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS</b>	
<b>NEPAFENACO 0,1%</b>	Posible retraso en reepitelización corneal. Los ensayos clínicos incluidos en este estudio demuestran que no produce retraso en la reepitelización corneal en comparación con placebo y otros fármacos. Queratitis puntiforme.
<b>MORFINA</b>	Confusión, insomnio, alteraciones del pensamiento, cefalea, contracciones musculares involuntarias, somnolencia, mareos, broncoespasmo, disminución de la tos, dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia, náuseas, vómitos, hiperhidrosis, rash, astenia, prurito. Depresión respiratoria. Retención urinaria (más frecuente vía epidural o intratecal)
<b>INDOMETACINA</b>	Escasez de estudios hasta el momento para demostrar su seguridad.
<b>PREGABALINA 75 MG</b>	Mareo, somnolencia, ataxia, alteración en la concentración, coordinación anormal, deterioro de memoria, temblor, disartria, parestesia; aumento del apetito; euforia, confusión, disminución de la libido, irritabilidad; visión borrosa, diplopía; vértigo; sequedad bucal, estreñimiento, vómito, flatulencia; disfunción eréctil; fatiga, edema periférico, edema, marcha anormal; aumento de peso

Como ya habíamos dicho, se pensaba que el nepafenaco 0,1% tópico producía retraso en la reepitelización corneal pero estudios comparativos del mismo con placebo, es decir, con un grupo control afirman que no hay un retraso en la reepitelización corneal de los pacientes tratados con este fármaco. Por lo tanto es un fármaco seguro.

Por el contrario, la pregabalina 75mg tiene gran cantidad de efectos secundarios que tenemos que tener en cuenta.

La Morfina, tiene también gran cantidad de efectos adversos.

Sobre la indometacina todavía no hay un número significativo de ensayos clínicos en este campo, para poder afirmar que tiene una seguridad comprobada.

Por lo tanto podemos concluir que el fármaco más eficaz y seguro es el Nepafenaco 0,1%.

## **7. Conclusión.**

Podemos concluir que el Nepafenaco 0,1% es el fármaco más eficaz y seguro en el tratamiento del dolor postoperatorio derivado de la cirugía de A.S.A

Desde mi opinión personal sería de gran utilidad la realización de diferentes ensayos clínicos para dar respuesta a las siguientes preguntas que me han surgido durante la realización de este trabajo.

1. ¿De que modo reducen los ciclopléjicos este tipo de dolor ocular?
2. ¿Como influye cada tipo de lente de contacto en la reepitelización corneal? ¿hay alguna mas eficaz que las otras? ¿es distinta la reepitelización en función de factores como puede ser genero, raza o edad?

## 8. Bibliografía.

1. Neuffer MC, Khalifa YM, Moshirfar M, Miffin MD. Prospective comparison of chilled versus room temperature saline irrigation in alcohol-assisted photorefractive keratectomy. *Nepal J Ophthalmol.* 2013;5(10):154-60.
2. Bower KS, Weichel ED, Kim TJ. Overview of refractive surgery. *American family physician.* 2001;64(7):1183-90.
3. Nissman SA, Tractenberg RE, Babbar-Goel A, Pasternak JF. Oral gabapentin for the treatment of postoperative pain after photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(4):623-9.
4. Rj D, D L. US trends in refractive surgery: 2003 ISRS/AAO survey. *J Refract Surg.* 2004;21(1):87-91.
5. Sakimoto T, Rosenblatt MI, Azar DT. Laser eye surgery for refractive errors. *Lancet.* 2006;367(9520):1432-47.
6. Vetrugno M, Maineo A, Quaranta GM, Cardia L. A randomized, double-masked, clinical study of the efficacy of four nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pain control after excimer laser photorefractive keratectomy. *Clin Ther.* 2000;22(6):719-31.
7. Effectiveness of Cultured Human Keratinocyte Onlays on Epithelial Healing and Clinical Outcome After Photorefractive Keratectomy | *Journal of Refractive Surgery* [updated 2014/03/29/16:01:11].
8. Solomon KD, Donnenfeld ED, Raizman M, Sandoval HP, Stern K, VanDenburgh A, Cheetham JK, Schiffman R; Ketorolac Reformulation Study Groups 1 and 2. Safety and efficacy of ketorolac tromethamine 0.4% ophthalmic solution in post-photorefractive keratectomy patients. *J Cataract Refract Surg.* 2004 Aug;30(8):1653-60. PubMed PMID: 15313287.
9. Belmonte C, Carmen Acosta M, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Experimental Eye Research.* 2004;78(3):513-25.
10. Francesco Carones M. Pain Management Strategies for Surface Ablation and Epi-LASIK.
11. Müller LJ VG, Pels L, Cardozo BN, Willekens B. Architecture of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:985-94.
12. Narváez J, Krall P, Tooma TS. Prospective, randomized trial of diclofenac and ketorolac after refractive surgery. *J Refract Surg.* 2004 Jan-Feb;20(1):76-8. PubMed PMID: 14763475.

13. Briggs M, Closs S. A Descriptive Study of the Use of Visual Analogue Scales and Verbal Rating Scales for the Assessment of Postoperative Pain in Orthopedics Patients. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1999;18:438-446.
14. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl JB. A Randomized Study of the effects of single-dose Gabapentin versus placebo on post-operative pain and Morphine consumption after mastectomy *Anesthesiology*. 2002; 97: 560-564.
15. Caldwell M, Reilly C. Effects of topical nepafenac on corneal epithelial healing time and postoperative pain after PRK: a bilateral, prospective, randomized, masked trial. *J Refract Surg*. 2008;24(4):377-82.
16. Huang SC, Chen HC. Overview of laser refractive surgery. *Chang Gung medical journal*. 2008;31(3):237-52.
17. Pakravan M, Roshani M, Yazdani S, Faramazi A, Yaseri M. Pregabalin and gabapentin for post-photorefractive keratectomy pain: a randomized controlled trial. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22 Suppl 7:S106-13.
18. Ferreira Vlanete, Pais-Riberiro, Jensen. Validity of pain intensity rating scales. *Pain El Sevier*. 2011;2399-2404.
19. FDA. Balanced Salt Solution.
20. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(2):108-33.
21. Allan Joseph Flach MD. Topical Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Ophthalmology.
22. Tutton MK CP, Raj PS, Fsadni MG. Efficacy and safety of topical diclofenac in reducing ocular pain after excimer photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 22:536-41.
23. Henry DaD, ED. Bromfenac ophthalmic solution 0.09%: ocular role and systemic safety profile. *Expert Rev Ophthalmol*. 2008;3 (2):121-9.
24. Leonard A BF, Fregona I et al. Anti-inflammatory and anti-allergic effects of ketorolac tromethamine in the conjunctival provocation model. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:1228-32.
25. Colin J, Paquette B. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nepafenac ophthalmic suspension compared with diclofenac ophthalmic solution for ocular pain and photophobia after excimer laser surgery: a phase II, randomized, double-masked trial. *Clin Ther*. 2006;28(4):527-36.

26. Ke TL, Graff G, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: II. In vitro bio-activation and permeation of external ocular barriers. *Inflammation*. 2000;24(4):371-84.
27. Eslampour A, Malaekheh-Nikouei B, Abrishami M, Bayani R. Efficacy of extended-release oral diclofenac in postoperative pain management after photorefractive keratectomy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013;29(7):670-3.
28. Sher NA FJ, Talley A, et al. Topical diclofenac in treatment of ocular pain after excimer photorefractive keratectomy. *Refractive Corneal Surg*. 1993;9:425-36.
29. Goes F RC, Trinquand C. Comparative study of two non-steroidal antiinflammatory eyedrops 0,1% indomethacin versus 0,1 % diclofenac in pain control post photorefractive keratectomy. *Bulletin de la Societe belge d'ophtalmologie*. 1997;12(792-794).
30. Greaves RR AA, Patch et al. Inadvertent diclofenac re-challenge from generic and non-generic prescribing, leading to liver transplantation for fulminant liver failure. *European J Gastroenterol Hepatol*. 2001.;13:71-3.
31. Kida T OT, Mcnamara TR et al. Evaluation of the human Cox-2 inhibition of amfenac, bromfenac, diclofenac and ketorolac. *Proceedings of the American Society of Cataract and Refractive Surgery (ASCRS)*. 27 April-2 May 2007.
32. Woreta FA, Gupta A Fau - Hochstetler B, Hochstetler B Fau - Bower KS, Bower KS, Eslampour A, Malaekheh-Nikouei B Fau - Abrishami M, et al. Management of post-photorefractive keratectomy pain Efficacy of extended-release oral diclofenac in postoperative pain management after photorefractive keratectomy Flap-off epi-LASIK versus automated epithelial brush in PRK: (1879-3304 (Electronic)).
33. Kok-Yuen Ho TJG, Ashraf S. Habib. Gabapentin and postoperative pain – a systematic review of randomized controlled trials. 2006.
34. M. A. Rose PCAK. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *anesthesia*. 2002;57:451-62.
35. Colin J, Paquette B. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nepafenac ophthalmic suspension compared with diclofenac ophthalmic solution for ocular pain and photophobia after excimer laser surgery: a phase II, randomized, double-masked trial. *Clin Ther*. 2006;28(4):527-36.
36. Donnenfeld ED, Holland EJ, Durrie DS, Raizman MB. Double-masked study of the effects of nepafenac 0.1% and ketorolac 0.4% on corneal epithelial wound healing and pain after photorefractive keratectomy. *Adv Ther*. 2007;24(4):852-62.

37. Durrie DS, Kennard MG, Boghossian AJ. Effects of nonsteroidal ophthalmic drops on epithelial healing and pain in patients undergoing bilateral photorefractive keratectomy (PRK). *Adv Ther.* 2007;24(6):1278-85.
38. Mohammadpour M, Jabbarvand M, Nikdel M, Adelpour M, Karimi N. Effect of preemptive topical diclofenac on postoperative pain relief after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(4):633-7.
39. Badala F, Fioretto M, Macri A. Effect of topical 0.1% indomethacin solution versus 0.1% fluorometholon acetate on ocular surface and pain control following laser subepithelial keratomileusis (LASEK). *Cornea.* 2004;23(6):550-3.
40. Lichtinger A, Purcell TL, Schanzlin DJ, Chayet AS. Gabapentin for postoperative pain after photorefractive keratectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Refract Surg.* 2011;27(8):613-7.
41. Faktorovich EG, Basbaum AI. Effect of topical 0.5% morphine on postoperative pain after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg.* 2010;26(12):934-41.
42. Samir A. Melki, MD, PhD and Dimitri T. Azar, MD. Lasik Complications: Etiology, Management and Prevention. *Survey of Ophthalmology.* 2001; 46(2):95-115.
43. Jae-Hyung Kim, Joeeun Lee, Jae Yong Kim, Hungwon Tchach. Early Postoperative Pain and Visual Outcomes Following Epipolis-Laser In Situ Keratomileusis and Photorefractive Keratectomy. *J. Ophthalmol.* 2010;24(3):143-147
44. Hassan Razmjou, MD, Ahmadreza khalilian, MD. Preoperative Topical Diclofenac and Ketorolac in Prevention of Pain and Discomfort Following Photorefractive Keratectomy: A Randomized Double-masked Placebo controlled Clinical Trial. *Int J Prev Med.* Mar 2012; 3(Suppl1): S199–S206
45. Crl F. Marfurt, Jeremiah Cox, Sylvi Deek, Lauren Dvorscak. Anatomy of the human corneal enervation. *Experimental Eye Research* 90. 2010. 478-492.
46. Britany Simmons Shaheen, MD, May Bakir, MD, Sandeep Jain, MD. Corneal nerves in health and disease. *Survey of Ophthalmology.* 2013. (1-23)
47. kymionia GD, Kankariya VP, Plaka AD, Reinstein DZ: Femtosecond laser technology in corneal refractive surgery: A review. *J Refract Surg* 2012;38:519-524
48. Chen SH, Feng YF, Stojanovic A, Wang QM. [Meta-analysis of clinical outcomes comparing surface ablation for correction of myopia with and without 0.02% mitomycin C.](#) *J Refract Surg.* 2011 Jul;27(7):530-41. doi: 10.3928/1081597X-20110112-02. Epub 2011 Jan 17. Review. PubMed PMID: 21243972.

49. Santiago MR, Netto MV, Wilson SE. [Mitomycin C: biological effects and use in refractive surgery](#). *Cornea*. 2012 Mar;31(3):311-21. doi: 10.1097/ICO.0b013e31821e429d. Review. PubMed PMID: 22157595.