



TRABAJO DE FIN DE GRADO



TUTORA: Prof. Dra. Margarita Calonge Cano
AUTORA: Marina Rodríguez Andrés



**Cambios en la Sensibilidad Corneal
Asociados a la Edad, al Sexo, al Uso de
Lentes de Contacto y a la Cirugía Refractiva.**

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. Inervación y sensibilidad de la córnea	
1.2. Medida de la sensibilidad corneal. Estesimetría	
1.3. Lentes de contacto	
1.4. Cirugía refractiva	
2. JUSTIFICACIÓN.....	6
3. HIPÓTESIS.....	7
4. OBJETIVOS.....	7
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
5.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	
5.2. REVISION DE DATOS RECOGIDOS EN BASES DE DATOS DEL IOBA	
6. RESULTADOS.....	9
6.1. CAMBIOS RECOGIDOS EN LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	
6.1.1. Cambios fisiológicos en la sensibilidad corneal asociados a la edad y al sexo	
6.1.2. Cambios en la sensibilidad corneal asociados al uso de lentes de contacto	
6.1.3. Cambios en la sensibilidad corneal tras la cirugía refractiva.	
6.2. ANALISIS DE DATOS SOBRE SENSIBILIDAD CORNEAL NORMAL	
7. DISCUSIÓN.....	17
7.1. CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN LA SENSIBILIDAD CORNEAL ASOCIADOS A LA EDAD Y EL SEXO	
7.2. CAMBIOS EN LA SENSIBILIDAD CORNEAL ASOCIADOS AL USO DE LENTES DE CONTACTO	
7.3. CAMBIOS EN LA SENSIBILIDAD CORNEAL TRAS LA CIRUGÍA REFRACTIVA	
7.4. LIMITACIONES	
8. CONCLUSIONES.....	20
9. BIBLIOGRAFÍA.....	21

RESUMEN

Introducción: la sensibilidad corneal es imprescindible para la salud ocular. Su alteración puede comprometer el correcto funcionamiento de la unidad funcional lacrimal, resultando en un síndrome de ojo seco, alterar el trofismo celular, produciendo queratitis neurotrófica o inducir dolor crónico neuropático. A su vez, diversas condiciones, como el uso crónico de lentes de contacto o la cirugía refractiva corneal, pueden alterar la sensibilidad corneal y causar enfermedad. Para saber si todas estas condiciones alteran la sensibilidad corneal es preciso conocer los valores normales y si se ven influidos por la edad o el sexo.

Objetivo: investigar las posibles variaciones de la sensibilidad corneal en relación a variables fisiológicas (edad, sexo), uso de lentes de contacto y cirugía refractiva corneal.

Material y métodos: se ha realizado una doble aproximación: 1) búsqueda bibliográfica (bases de datos PubMed y SciELO) de información sobre variaciones en la sensibilidad corneal, medidas con estesiómetro de gas de Belmonte o de Cochet-Bonnet, y cuatro factores: edad, sexo, uso de lentes de contacto y cirugía refractiva corneal; 2) para completar el estudio de la sensibilidad corneal en relación a la edad y el sexo, se ha realizado un análisis preliminar en una muestra de sujetos de nuestra institución.

Resultados: 1) se han seleccionado 26 artículos. Se ha encontrado una variación de la sensibilidad corneal con la edad, discordante según publicaciones, sólo para la de tipo mecánico; no se evidenció relación clara con el sexo. En los portadores de lentes de contacto, tanto sintomáticos como asintomáticos, los resultados no fueron uniformes. En lo referente a la cirugía refractiva, se constató una disminución de la sensibilidad corneal mecánica (no se encontró información sobre sensibilidad térmica) post-quirúrgica, recuperándose hasta niveles pre-quirúrgicos entre los 3 y los 18 meses. 2) nuestro análisis preliminar objetivó que la edad tenía un efecto significativo sobre la sensibilidad corneal mecánica, pero no sobre la térmica ni al calor ni al frío. No hubo relación los distintos tipos de sensibilidad corneal y el sexo.

Conclusiones: Se ha comprobado una relación definitiva entre la edad y la sensibilidad corneal mecánica, pero no en la térmica; las conclusiones son, sin embargo, dispares, hecho que también se observó para una posible relación con el sexo. No se ha publicado una relación significativa entre la sensibilidad corneal y el uso de lentes de contacto. Sin embargo, sí se ha reportado consistentemente una disminución de la sensibilidad corneal mecánica tras las más modernas técnicas de cirugía refractiva corneal.

Palabras clave: *corneal sensitivity, Belmonte's esthesiometer, Cochet-Bonnet esthesiometer, contact lens, refractive surgery.*

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INERVACIÓN Y SENSIBILIDAD DE LA CÓRNEA

La córnea es una estructura compleja, que además de cumplir una misión protectora, es responsable de tres cuartas partes de la potencia óptica del ojo. La córnea carece de vasos sanguíneos, por lo que sus altas necesidades metabólicas provienen de los dos líquidos que la bañan: el humor acuoso internamente y la película lagrimal externamente.

En contraposición a esto, la córnea es el lugar con mayor densidad nerviosa del organismo. Existen dos plexos nerviosos, uno subepitelial y otro estromal profundo, provenientes ambos de la primera división del nervio trigémino o V par craneal, que lleva fibras nerviosas sensitivas y autonómicas (4). En la córnea, existen un 70% de nociceptores polimodales que se activan con fuerzas mecánicas, irritantes químicos, mediadores inflamatorios y cambios extremos de temperatura; un 20% de mecanorreceptores puros y un 10% de receptores sensitivos fríos (5).

La sensibilidad corneal es imprescindible para la salud de la superficie ocular. Su disminución puede comprometer el correcto funcionamiento de la unidad funcional lacrimal; así como la capacidad de detectar la presencia de cuerpos extraños (6). Se ha estudiado que numerosos factores (la edad, el ciclo menstrual y el embarazo, entre otros) (7)(8) y patologías (el síndrome del ojo seco, las conjuntivitis, las queratitis, las uveítis, el uso de lentes de contacto y la cirugía corneal, entre otras) están relacionados con alteraciones en la sensibilidad corneal.

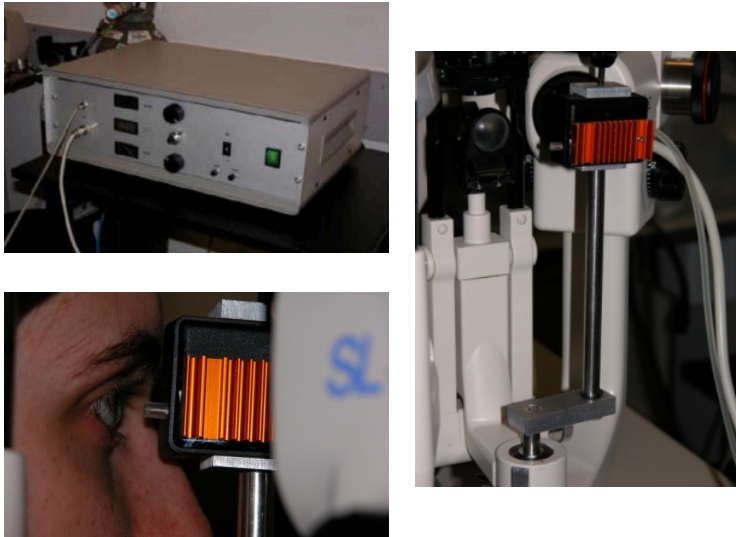
1.2. MÉDIDA DE LA SENSIBILIDAD CORNEAL. ESTESIOMETRÍA

Tradicionalmente, la evaluación clínica de la sensibilidad corneal se ha llevado a cabo mediante el estesiómetro de contacto de Cochet-Bonnet. Este consiste en un filamento de nylon fino que se apoya en el centro de la córnea hasta que se dobla, de forma que variando la longitud del filamento, se pueden aplicar varias intensidades (9). Este método, aunque sencillo, tiene sin embargo algunas limitaciones (los resultados son dependientes del explorador, se puede lesionar la superficie epitelial de la córnea, los pacientes pueden mostrarse aprensivos ante su realización...) que llevaron al desarrollo del estesiómetro de Belmonte (10).



Figura 1. Estesiómetro de contacto de Cochet-Bonnet. Golebiowski y cols 2011 (7).

El estesiómetro de gas, de no contacto o de Belmonte (denominado así por su inventor, el Prof. Dr. Carlos Belmonte) consta de una unidad donde se seleccionan las características del flujo de aire, y de un cabezal adaptado sobre una lámpara de hendidura por el que se expulsa dicho flujo. No sólo permite medir los umbrales de sensibilidad mecánica, sino también los umbrales de sensibilidad química y térmica (al calor y al frío) (11).



Figuras 2. Estesiómetro de gas de Belmonte cedido por el Prof. Dr. Belmonte al Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid. Imagen cedida por el IOBA.

1.3. LENTES DE CONTACTO

Un porcentaje de portadores de lentes de contacto van a presentar síntomas como sensación de cuerpo extraño, picor y quemazón, entre otros, que pueden llevarles al abandono del uso de las mismas. La causa de esta falta de tolerabilidad (llamado en inglés “contact lens discomfort”) es todavía desconocida, aunque los trabajos de nuestro grupo de investigación sugieren una base inflamatoria que está aun explorándose (12). Varios estudios han recogido que la sensibilidad corneal sufre modificación en relación al uso de lentes de contacto aunque el mecanismo por el que esto se produce continúa siendo desconocido. Estos cambios de sensibilidad corneal podrían estar implicados en la diferente adaptación de los pacientes al uso de estas lentes de contacto (13).

1.4. CIRUGÍA REFRACTIVA

La cirugía refractiva comprende diversas intervenciones dirigidas a cambiar la refracción del ojo para intentar dejar al paciente emétrope. Existen dos tipos fundamentales de cirugía refractiva, la corneal y la intraocular. En esta memoria, sólo se hablará de la primera (14)(15).

La cirugía refractiva corneal, puede ser (16):

1. **Cirugía incisional.** Apenas se utiliza en la actualidad.
2. **Cirugía con láser excimer.** Se trata de un láser de espectro ultravioleta C (193 nm), que tiene la capacidad de fotoablar el tejido corneal con una precisión de 0,25 mm. Realiza un tallado del estroma corneal para lograr la corrección óptica deseada. Empleando este láser hay varias técnicas:
 - **LASIK** (*laser-assisted in situ keratomileusis*). En esta técnica primero se realiza un colgajo corneal que contiene el epitelio corneal, la membrana de Bowman y el estroma anterior, con un microqueratomo mecánico o un láser de femtosegundo y se empieza a ablar el tejido estromal a una profundidad de 80-130 µm.
 - **LASIK SMILE** (*small intrastromal lenticule extraction*). El procedimiento es similar al anterior, solo que se realiza una microincisión de 2 mm, cuando en el anterior procedimiento la incisión es de unos 20 mm.
 - **Técnicas de superficie**, tales como LASEK (*laser assisted subepithelial keratomileusis*), PRK (*photorefractive keratectomy*) avanzada y técnicas ASA (*advanced surface ablation*). En estas, tras haber retirado la capa epitelial de la córnea, el láser abla sobre la capa de Bowman y estroma superficial.
3. **Implante de segmentos de anillos intraestromales.**
4. **Implante de lentes intracorneales.**

Los procedimientos de cirugía corneal, entre los que se encuentra la cirugía refractiva, suponen una lesión para la córnea y su inervación; y como consecuencia de esto, una posible alteración de la sensibilidad corneal. Por ejemplo, con la cirugía LASIK, al realizar el colgajo de epitelio corneal las fibras nerviosas estromales quedan expuestas y serán lesionadas al aplicar el láser (17). De hecho, en los últimos años, se está hablando de la epitelopatía neurotrófica inducida por LASIK o LINE (por su nombre en inglés: *LASIK-induced neurotrophic epitheliopathy*), que hace referencia precisamente a la erosión del epitelio corneal, al daño de las fibras nerviosas corneales y a sus consecuencias a nivel de sensibilidad corneal, protección de la superficie ocular, mecanismos de reparación celular, etc (18).

2. JUSTIFICACIÓN

La sensibilidad corneal es una medida objetiva del estado de inervación de la córnea y, en definitiva, de la salud corneal, imprescindible para conservar la visión. Investigar las posibles variaciones de la sensibilidad corneal en relación a diferentes variables fisiológicas (edad, sexo), uso de lentes de contacto, cirugías (por ej. cirugía refractiva

corneal) y patologías (dolor ocular crónico, síndrome del ojo seco...) es de especial importancia para poder conocer mejor la influencia de dichas situaciones y enfermedades en la córnea y, de ser necesario, para ofrecer alternativas terapéuticas.

3. HIPÓTESIS

Los valores de sensibilidad corneal muestran variaciones fisiológicas (según edad y sexo), pueden variar con el uso de lentes de contacto, y pueden alterarse tras la realización de cirugía refractiva corneal.

4. OBJETIVOS

Para demostrar la hipótesis enunciada, se han establecido los siguientes objetivos:

1. Realizar una revisión de la bibliografía más recientemente publicada sobre los cambios en la sensibilidad corneal asociados a variables fisiológicas como la edad y el sexo, al uso de lentes de contacto y a la cirugía refractiva corneal.
2. Analizar los valores de sensibilidad corneal normal ya recogidos en las bases de datos por nuestro grupo de trabajo, algunos ya publicados, y comprobar si existen variaciones según edad y sexo.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio ha sido aprobado por la Comisión de Investigación del IOBA (Instituto de Oftalmobiología Aplicada) y por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid-Este (CEIC-VA-ESTE-HCUV).

Para cumplir los dos objetivos de este trabajo, se han planteado dos aproximaciones:

5.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se ha realizado una búsqueda de la información publicada en artículos científicos indexados en las bases de datos PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y SciELO (<http://www.scielo.org/php/index.php?lang=es>), que hubieran sido publicadas entre los años 2000 y 2018, que el idioma fuera inglés o español y que fueran estudios realizados en seres humanos.

Los términos específicos usados para la búsqueda de artículos científicos han sido: *Belmonte's esthesiometry, corneal sensitivity, age and sex, contact lens, refractive surgery, y laser assisted in situ keratomileusis.*

Los últimos días de búsqueda de artículos que estudiaran la sensibilidad corneal en relación a la edad y el sexo, al uso de lentes de contacto y a la cirugía refractiva fueron respectivamente el 12, el 8 y el 2 de mayo de 2018.

5.2. REVISION DE DATOS RECOGIDOS EN BASES DE DATOS DEL IOBA

Para completar el estudio de los cambios fisiológicos de la sensibilidad corneal en individuos normales relacionados con la edad y el sexo, se ha realizado un análisis estadístico preliminar en una muestra de pacientes extraída de la base de datos del IOBA.

La mayoría de estos datos se refieren a trabajos publicados (19)(23) pero al no disponer de los datos de cada individuo en las publicaciones, se acudió a las bases de datos que dieron lugar a estas publicaciones. Otra serie de pacientes no está publicada y forma parte de una tesis doctoral en fase de ejecución. Se han recogido datos epidemiológicos (edad y sexo) referentes a los umbrales de la sensibilidad corneal de los pacientes.

Los datos de sensibilidad corneal (mecánica, térmica al calor y al frío) de todos estos pacientes fueron recogidos con el mismo estesiómetro, cedido en su día por el Prof. Carlos Belmonte desde el Instituto de Neurociencias de Alicante. En todos se siguió la misma técnica, que se resume a continuación: el cabezal del estesiómetro se colocó a 5 mm de la córnea central del paciente y se aplicó flujo de aire medicinal y CO₂ (en proporciones controladas) durante 3 segundos. El estímulo mecánico se aplicó a la temperatura de la córnea (34°C) mediante una fuerza de aire controlada de entre 0 y 200ml/min. Para los estímulos térmicos se utilizaron flujos a diferentes temperaturas (rangos 34°C ± 4°C) con una fuerza de 10ml/min (por debajo del umbral de estimulación mecánica). Los umbrales mecánicos obtenidos se expresaron en ml/min y el término al calor y frío en °C.

Análisis estadístico

Todo el análisis estadístico se ha realizado con el software R versión 3.4.4 [R Core Team, 2018]. Y bajo la dirección de la Unidad de Estadística del IOBA (Dra. Itziar Fernández). Para los análisis efectuados se ha establecido un nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

Para las variables cuantitativas (edad y umbrales de sensibilidad corneal) los estadísticos descriptivos que se utilizaron son la media, la desviación típica (DT), el

intervalo de confianza del 95% para la media, la mediana y los valores máximo y mínimo . Para la variable cualitativa sexo se han utilizado los porcentajes de cada categoría junto con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Se han utilizado modelos de regresión lineal para evaluar si existe una relación entre el umbral correspondiente (variable principal) y las variables independientes de edad y sexo.

6. RESULTADOS

6.1. CAMBIOS RECOGIDOS EN LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se han revisado un total de 26 publicaciones: 6 de ellas referentes a cambios fisiológicos de la sensibilidad corneal relacionados con la edad y el sexo, 8 referentes a los cambios en la sensibilidad corneal secundarios al uso de lentes de contacto y 12 referentes a los cambios en la sensibilidad corneal tras cirugía refractiva.

6.1.1. Cambios fisiológicos en la sensibilidad corneal asociados a la edad y al sexo

Para este trabajo se han revisado en profundidad 6 artículos científicos de los 37 encontrados en PubMed, ya que en estos se recogían los resultados de sensibilidad corneal en personas sanas (3)(1)(2)(20)(21)(22), y se empleaba uno de los dos estesiómetros para medir los umbrales de sensibilidad corneal . En el resto de los artículos, las poblaciones de estudio eran diabéticas o tenían patologías oculares, o la sensibilidad corneal se había medido con instrumentos diferentes. En la base de datos SciELO no se encontró ningún resultado.

Se insistirá preferentemente en tres de ellos por ser en los que se usa el estesiómetro de gas de Belmonte para la medida de la sensibilidad corneal (3)(1)(2). Los datos están resumidos en la tabla 1.

Tanto Acosta y cols (1) como Bourcier y cols (2) observaron una disminución con la edad de las sensibilidades corneales mecánica y química; sin embargo, no constataron diferencias en cuanto a la sensibilidad térmica al frío y al calor. En contraposición a esto, Golebiowski y cols (3) publicaron un aumento de la sensibilidad corneal mecánica con la edad, y que ésta a su vez se relacionaba con el sexo; cuando se consideraron ambos sexos juntos, se observó un aumento de la sensibilidad con la edad, pero separados, sólo aumentó con la edad en las mujeres.

Además, Bourcier y cols (2) no vieron diferencias significativas relacionadas con el sexo, mientras que Acosta y cols (1) si observaron una disminución de la sensibilidad corneal en mujeres premenopáusicas cuando se compararon con varones de sus mismas edades.

De las publicaciones en las que se empleó el estesiómetro de Cochet-Bonnet (20)(21)(22), la sensibilidad corneal se vio disminuida con la edad en dos de ellas (20)(21), mientras que Khezri y cols no hicieron referencia a la edad (22). Además, Mirzajan y cols (20) determinaron que esta disminución de la sensibilidad corneal era significativa a partir de los 35 años; y Roszkowska y cols (21) observaron que la disminución de la sensibilidad era más precoz en la córnea periférica que en la central. En cuanto al sexo, no se objetivaron diferencias en dos de los artículos (20)(21) mientras que en uno de ellos (22) se describió una mayor sensibilidad corneal en varones que en mujeres.

Tabla 1. Publicaciones que mostraron cambios en la sensibilidad corneal (SC) relacionados con la edad y el sexo.

PUBLICACIÓN	ESTESIÓMETRO. TIPO SC	Nº DE SUJETOS (V/M)	EDAD (años)	RESULTADOS
Golebiowski y cols (17)	Belmonte. Mecánica	49 (24/25)	26-45	La SC aumentó con la edad considerando a V y M juntos. Por separado, la SC aumentó con la edad sólo en M. La SC disminuyó en V con respecto a M.
Acosta y cols (18)	Belmonte. Mecánica, química, térmica (frío y calor)	57 (27/30)	23-71	La SC central mecánica y química disminuyó con la edad. No hubo diferencias entre M postmenopáusicas y V de la misma edad. La SC disminuyó en V con respecto a M premenopáusicas
Bourcier y cols (19)	Belmonte. Mecánica, química, térmica (frío y calor)	42 (14/28)	22-77	La SC no varió respecto al sexo. La SC, tanto mecánica como química, disminuyó con la edad. La SC térmica no varió.
Mirzajan y cols (20)	Cochet-Bonnet. Mecánica	516 (234/282)	15-25 26-35 36-45 46-55 56-65 >65	La SC disminuyó a partir de los 35 años, especialmente en la córnea central.
Roszkowska y cols (21).(Abstract)	Cochet.Bonnet. Mecánica	320 (185/135)	20-90	La SC, tanto central como periférica, disminuyó con la edad, más precozmente en la córnea periférica que en la central
Khezri y cols (22)	Cochet-Bonnet. Mecánica	130 (53/77)	20-25	La SC en la córnea superior, temporal e inferior fue mayor en V que en M.

V: varones; M: mujeres.

6.1.2. Cambios en la sensibilidad corneal asociados al uso de lentes de contacto

Para este apartado, se han revisado en profundidad 8 artículos científicos de los 33 encontrados en la base de datos Pubmed, ya que el resto habían sido realizados en personas con patologías sobreañadidas, como queratocono, herpes zóster, etc; no incluían resultados de cambios en la sensibilidad corneal medidos ni con el estesiómetro de gas de

Belmonte, ni con el de contacto de Cochet-Bonnet; o no estudiaban una relación directa entre el uso de lentes de contacto y la sensibilidad corneal. En 6 de ellos la medida de sensibilidad corneal mecánica se ha realizado con el estesiómetro de gas de Belmonte, y uno de ellos fue realizado en el IOBA en el año 2016 (23). Se comentarán estos 6 primero (23)(24)(25)(26)(27)(28).

En cuatro de estos artículos se han comparado portadores de lentes de contacto con no portadores (23)(28)(24)(25), y en dos de ellos se compararon individuos sintomáticos con asintomáticos (23)(26). Los tamaños muestrales variaron según el estudio entre 20 y 80 sujetos de ambos sexos.

En cuatro de las publicaciones no se observan cambios estadísticamente significativos en la sensibilidad corneal central entre portadores, ya fueran sintomáticos o asintomáticos, y no portadores (23)(24)(25)(26). Lo que si se ha descrito en uno de ellos es la existencia de una adaptación a flujos supraumbral en los individuos asintomáticos (26). Esto quiere decir que en los sujetos asintomáticos la sensibilidad disminuyó al mantener el estímulo a una intensidad constante, aunque fuera supraumbral.

En el estudio de Murphy y col.(28) se observó una disminución significativa de la sensibilidad corneal en portadores con respecto a los controles. Lo mismo ocurrió en el estudio de Situ y cols (27). En él se midió la sensibilidad corneal en portadores de lentes de contacto a las 2 horas sin uso y a los 4 días sin uso. Después, se les dieron unas nuevas y se midió la sensibilidad a las 8 horas de llevarlas y a las 2 semanas. Se observó una disminución de la sensibilidad corneal a las 8 horas de llevarlas y a las 2 semanas, con respecto a las mediciones durante el periodo de descanso. Estos datos están resumidos en la tabla 2.

En cuanto a los dos artículos en los que las mediciones se han realizado empleando el estesiómetro de Cochet-Bonnet (6)(29), los tamaño muestrales fueron de 6 y 20 portadores; y 14 y 20 no portadores de lentes de contacto, respectivamente. En ninguno de ellos se observaron cambios estadísticamente significativos entre usuarios y no usuarios de lentes de contacto.

Tabla 2. Publicaciones que mostraron cambios en la sensibilidad corneal (SC) mecánica relacionados con el uso de lentes de contacto (LC), evaluada mediante el estesiómetro de gas de Belmonte.

PUBLICACIÓN	Nº de SUJETOS (V/M)	TIPO DE LC	TIEMPO SIN LC ANTES DE PRUEBA	RESULTADO
López de la Rosa y cols (23).	47 (17/30) C: 16 (10/9)	-	24h	La SC no se alteró ni en sujetos sintomáticos ni en asintomáticos, con respecto a C
Stapleton y cols (24)	9 (-/-) C:10 (-/-)	-	-	La SC central no se alteró en portadores de LC respecto a C. La SC aumentó en la córnea inferior en sujetos con LC.
Golebiowski y cols (25)	27 (-/-) C 25(-/-)	Hidrogel de silicona	-	La SC central no se alteró en portadores de LC respecto a C.
Chen y cols (26)	LCA: 29 LCS:32	-	12h	No se observaron cambios significativos en la SC de ninguno de los dos grupos. Existió adaptación a flujos supraumbral en LCA
Situ y cols (27)	48	Hidrogel de silicona	Con LC habituales: • 2h • 4 días Tras 8h con lentes de hidrogel de silicona: • 2h Tras 2 semanas con lentes de hidrogel de silicona: • 2h	La SC disminuyó tras 8h y 2 semanas de uso LC, con respecto a la medición tras 4 días de descanso.
Pj. Murphy y cols (28).	80 (-/-) C: 40 (-/-)	Rígidas:40 Blandas: 40	<10h	La SC disminuyó en los portadores de LC, con respecto a los C. No existieron diferencias entre córnea central y periférica.

C: controles. LCA: portadores de lentes de contacto asintomáticos. LCS: portadores de lentes de contacto sintomáticos. LHS: lentes de hidrogel de silicona.

6.1.3. Cambios en la sensibilidad corneal tras la cirugía refractiva

Para este apartado se han revisado exhaustivamente 11 publicaciones científicas, de las 62 encontradas en la base de datos PubMed, y una de las 4 encontradas en la base de datos SciELO. El resto se excluyeron por no estudiar una relación directa entre la sensibilidad corneal y la cirugía refractiva.

Sólo en cuatro de ellas las mediciones de sensibilidad corneal fueron realizadas mediante estesiometría de gas de Belmonte y éstas serán las que se analicen en primer lugar (30)(31)(32)(33).

En las cuatro publicaciones se estudian los efectos de la cirugía refractiva tipo LASIK. En dos de las publicaciones se compararon los niveles de sensibilidad corneal mecánica

prequirúrgica y postquirúrgica (30)(33). En las otras dos, se compararon pacientes intervenidos y controles sanos (31)(32). Las muestras tuvieron entre 17 y 35 pacientes de ambos sexos.

En estos estudios se determinó que tras la cirugía LASIK se produjo una disminución de la sensibilidad corneal central mecánica estadísticamente significativa. En tres de los estudios, se observó que en el postoperatorio precoz (1-2 semanas post-cirugía) la sensibilidad corneal, tanto central como inferior, alcanzaba sus niveles más bajos ($p > 0,001$) (31). Sin embargo, las diferencias de sensibilidad mecánica en la córnea inferior no fueron estadísticamente significativas partir del primer mes (30)(31)(32). Los valores de la sensibilidad corneal central mecánica volvían a la normalidad entre los 6 y los 18 meses, salvo en uno de los estudios en los que la normalidad se recuperó a los 3 meses (33). Los datos están resumidos en la tabla 3.

Tabla 3. Publicaciones que mostraron cambios en la sensibilidad corneal (SC) relacionados con la realización de cirugía refractiva corneal (CRC), evaluada mediante el estesiómetro de gas de Belmonte.

PUBLICACIÓN	Nº DE SUJETOS (V/M)	TIPO DE CRC	RESULTADOS
De Paiva y cols (30)	Pre-CRC: 35 Post-CRC:35	LASIK	La SC central disminuyó a la semana al mes y a los 3 meses post-CRC con respecto a pre-CRC. La mayor disminución de SC ocurrió a la semana. La SC volvió a umbrales de pre-CRC a los 6 meses.
Stapleton y cols (31)	Post-CRC: 18 (8/10) C: 28 (16/12)	LASIK	La SC central post-CRC disminuyó con respecto a los C. La mayor disminución se vio en el postoperatorio precoz. La SC volvió a umbrales normales entre 3 y 18 meses post-CRC
Gallard y cols (32)	Post-CRC:17 C:15	LASIK	La SC central post-CRC disminuyó con respecto a los C, especialmente entre 7 y 9 días post-CRC. La SC volvió a umbrales C entre 3 meses y 2,5 años post-CRC.
Patel y cols (33)	Pre-CRC:21 Post-CRC: 21	LASIK	La SC central disminuyó 1 mes post-CRC con respecto a pre-CRC La SC volvió a umbrales de pre-CRC a los 3 meses

C: controles sanos.

En los restantes artículos encontrados, la medición de la sensibilidad corneal se realizó mediante el estesiómetro de contacto de Cochet-Bonnet (34)(35)(36)(37)(38)(39)(40)(41). El tamaño muestral presentó mayores diferencias puesto que se incluyeron estudios de casos y controles (tamaños muestrales entre 22 y 79 pacientes), revisiones sistemáticas y dos meta-análisis (tamaño muestral entre 33 y 300 pacientes). En ellos, se constató una disminución significativa de la sensibilidad corneal central tras la cirugía LASIK. Esta disminución se observó a la semana (37)(40), al mes (36)(41) o a los 3 meses (34), según

el estudio. Entre los 3 y los 6 meses, la sensibilidad corneal seguía significativamente disminuida en todos los estudios encontrados. La recuperación de sensibilidad a niveles previos a la cirugía ocurrió entre los 3 (41), 6 (36), 9 (37) y 12 (34) meses.

En dos de los artículos encontrados se comparó la sensibilidad corneal en pacientes sometidos a LASIK y a PRK. En todos ellos se observó una disminución significativa de la sensibilidad corneal mecánica para ambos procedimientos. Además, dicha disminución fue más acusada en los pacientes intervenidos mediante LASIK que en aquellos sometidos a PRK (34)(36).

En tres de los artículos (dos de ellos son meta-análisis), se comparó la pérdida de sensibilidad corneal en pacientes sometidos a LASIK y SMILE-LASIK. Tras ambos procedimientos, se observó una disminución significativa de la sensibilidad corneal a los 1, 3 y 6 meses tras la cirugía. Sin embargo, la disminución fue significativamente menor en los pacientes sometidos a SMILE-LASIK (39)(39)(40). Los datos están resumidos en la tabla 4.

Tabla 4. Publicaciones que mostraron cambios en la sensibilidad corneal (SC) mecánica relacionados con la realización de cirugía refractiva corneal (CRC), evaluada mediante el estesiómetro de contacto de Cochet-Bonnet.

PUBLICACIÓN	TIPO DE CIRUGÍA	Nº DE SUJETOS(V/M)	RESULTADO
Sauvageot y cols. (34)	LASIK	Pre-CRC:22 Post-CRC:22	La SC disminuyó entre 3 y 6 meses post-CRC. La SC volvió a umbrales pre-CRC a los 12 meses.
	PRK	Pre-CRC:22 Post-CRC:22	La SC central disminuyó entre 3 y 6 meses post-CRC. La SC volvió a umbrales pre-CRC a los 12 meses. La SC a los 3 meses era menor en los pacientes sometidos a LASIK, que en los que se había empleado PRK.
Bower y cols.(36)	LASIK	Pre-CRC: 70 Post-CRC:70	La SC disminuyó al mes, a los 3 meses y a los seis meses post-CRC.
	PRK	Pre-CRC:73 Post-CRC:73	La SC disminuyó al mes post-CRC. La SC volvió a los niveles pre-CRC a los 3 meses. La SC aumentó a los 12 meses.
Chao y cols. (35) RS	LASIK	-	La SC disminuyó post-CRC. La recuperación de la SC fue más rápida en la conrea periférica que en la central. La SC volvió a umbrales pre-CRC a las 3 semanas, los 6 meses y los 16 meses, según estudios.
Benítez del Castillo y cols (37)	LASIK	Pre-CRC: 24 Post-CRC: 24	La SC disminuyó 1 semana y 1 mes post-CRC. Se alcanzaron valores cercanos a los pre-CRC a los 6 meses. A los 9 meses, los valores volvieron a la normalidad.
Neto y cols. (41)	LASIK	45 (22/23)	La SC disminuyó 1 mes post-CRC y alcanzó valores cercanos a pre-CRC a los 3 meses.
Cai y cols. (39)	LASIK	386	Tras ambos tipos de CRC disminuyó la SC.
	LASIK-SMILE	386	La disminución es mayor en LASIK que en SMILE hasta los 6 meses post-CRC, en que no hay ya diferencia.
Li y cols. (40)	LASIK	33	Tras ambos tipos de CRC, la SC disminuyó a la semana, y a los 1, 3 y 6 meses.
	LASIK-SMILE	38	La disminución es mayor en LASIK que en SMILE
Shen y cols.(38)	LASIK	-	Tras ambos tipos de CRC, la SC disminuyó.
	LASIK-SMILE	-	La disminución fue mayor en LASIK que en SMILE.

LASIK: *laser-assisted in situ keratomileusis*. PRK: *photo refractive keratectomy*. RS: *revisión sistemática*.. SMILE: *small intrastromal lenticule extraction*.

6.2. ANALISIS DE DATOS SOBRE SENSIBILIDAD CORNEAL NORMAL

En las bases de datos del IOBA se han encontrado datos de sensibilidad corneal de un total de 77 sujetos normales (19 procedentes de López de la Rosa y cols (23); 40

procedentes de Tesón y cols (19); y 18 procedentes de una tesis doctoral en fase de ejecución), con una media de edad de 37,65 (desviación estándar, 13,91) años y un rango de 18-72 años; de ellos, había 37 varones y 43 mujeres, sin diferencias significativas en edades entre ambos sexos. .

Los resultados del análisis son los siguientes:

El umbral mecánico disminuye a medida que aumenta la edad; dicho de otro modo, la sensibilidad corneal mecánica es mayor a medida que aumenta la edad. Esta correlación es significativa en el grupo de varones ($p=0.0018$) y en el total de la muestra ($p=0.0009$), pero no en el grupo de mujeres ($p=0.1927$). El efecto de la edad es por tanto, estadísticamente significativo en el umbral mecánico ($p=0.001$).

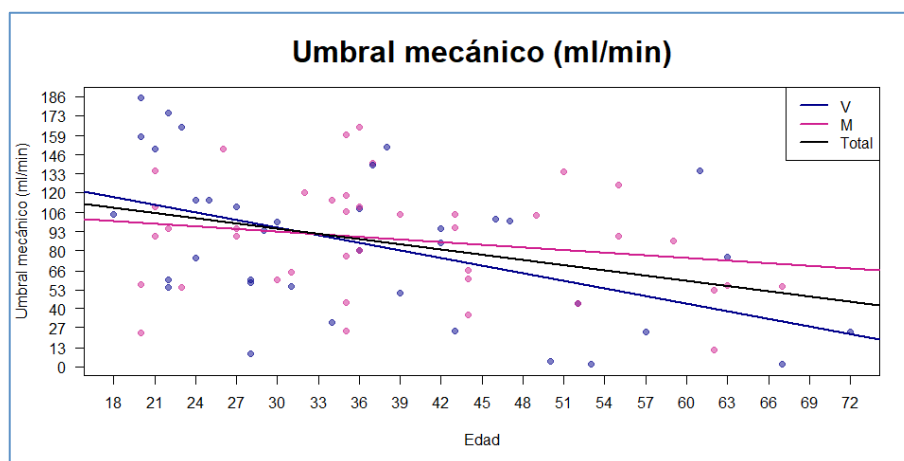


Figura 3. Umbral mecánico en relación a la edad, representado para varones (V) y mujeres (M).

Además de la sensibilidad mecánica se ha estudiado la sensibilidad al calor y al frío. En lo referente al umbral térmico del calor, se ha determinado que a medida que aumenta la edad disminuye el umbral al calor, es decir aumenta la sensibilidad al calor. Sin embargo, esta correlación no es significativa ni para hombres ($p=0.7315$) ni para el total ($p=0.2789$), quedándose al borde de la significación el grupo de mujeres ($p=0.0612$). No son significativos ni el efecto de la edad ni del sexo.

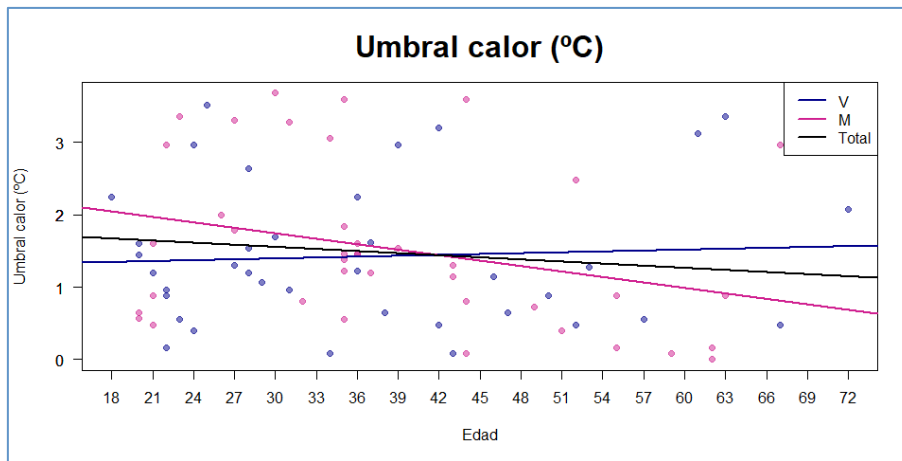


Figura 4. Umbral al calor en relación a la edad, representado para varones (V) y mujeres (M).

Por último, en cuanto al umbral del frío, la correlación con la edad no es significativa en varones ($p=0.7999$), ni en mujeres ($p=0.1436$), ni en el total ($p=0.4025$). Ni la edad ($p=0.405$) ni el sexo ($p=0.6414$) presentan una relación significativa con los cambios en el umbral frío.

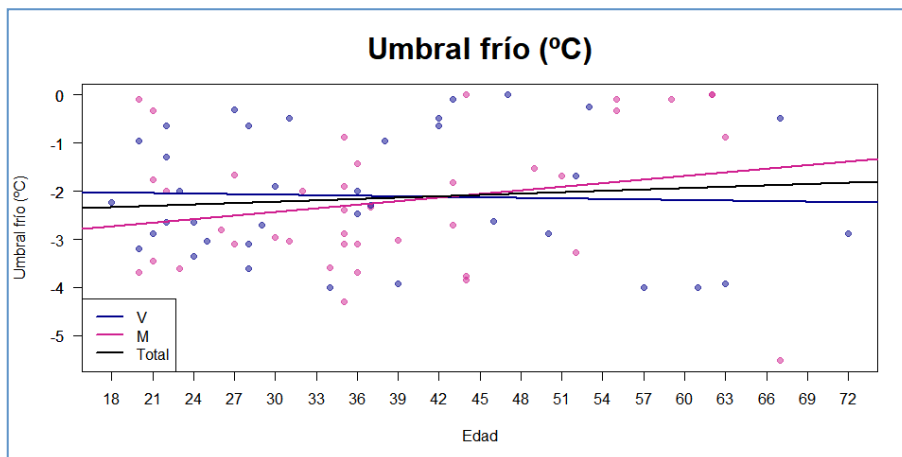


Figura 5. Umbral al frío en relación a la edad, representado para varones (V) y mujeres (M).

7. DISCUSIÓN

Este estudio ha analizado publicaciones en las que se recogen los cambios en la sensibilidad corneal asociados a la edad, al sexo, al uso de lentes de contacto y a la cirugía refractiva. La idea inicial era limitarnos a aquellas publicaciones en las que la sensibilidad corneal se midiera mediante el estesiómetro de gas de Belmonte, pero puesto que éstas eran reducidas, se decidió ampliar a estudios que lo hicieran mediante el estesiómetro de contacto de Cochet-Bonnet. Esto, además, nos permite observar diferencias entre ambas pruebas.

7.1. CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN LA SENSIBILIDAD CORNEAL ASOCIADOS A LA EDAD Y AL SEXO

La edad está relacionados con cambios fisiológicos en la sensibilidad corneal mecánica. Sin embargo en lo referente al sexo, los resultados son diferentes según el estudio.

En cuanto al sexo, independientemente de la edad o del estesiómetro usado, se observó o bien una disminución en varones con respecto a mujeres o bien la ausencia de cambios significativos, con solo una publicación (22) encontrando mayor sensibilidad corneal en varones y otra (1). observando una sensibilidad corneal menor en varones que en mujeres pre-menopáusicas. En nuestra muestra no se ha encontrado una relación significativa entre el sexo y las variaciones en la sensibilidad corneal, para ninguno de los tres umbrales estudiados (mecánico, frío y calor).

En cuanto a la edad, en los estudios realizados con estesiómetro de gas de Belmonte se vio una disminución de la sensibilidad corneal mecánica estadísticamente significativa (1)(2), salvo en uno de ellos (3), en el que se determinó un aumento de la misma en las mujeres. En la muestra de pacientes del IOBA existió una relación significativa entre la edad y las variaciones en la sensibilidad corneal mecánica; y, al igual que en el estudio (3), se ha establecido que la sensibilidad aumenta con la edad. Ahora bien, en nuestra muestra, este aumento al tener en cuenta el sexo, solo era significativo en varones.

La discrepancia entre publicaciones puede ser debida a la diferencia de intervalos de edad de los distintos estudios. En Golebowski y cols (3) las edades están comprendidas entre 26 y 45 años, mientras que en los otros dos (1)(2) están comprendidas entre 23 y 71, y entre 22 y 77 respectivamente. Los resultados de nuestro estudio están más de acuerdo con los de Golebowski y cols que con los otros dos, pero las diferencias en las edades incluidas podrían ser suficientes para explicarlo. El hecho de que hayamos tomado controles sanos de tres estudios diferentes y haber asumido que podían formar parte de la misma población, puede también contribuir a las diferencias encontradas. Por ello, posteriormente se hará un estudio estadístico para ver si realmente pueden considerarse representantes de una misma población de individuos sanos.

Por último, en lo referente a los cambios en la sensibilidad al calor y al frío, en nuestro estudio no se han visto diferencias significativas en relación con la edad, lo que coincide con los resultados publicados por Bourcier y cols, Tampoco se han observado diferencias en cuanto al sexo.

En los estudios realizados con el estesiómetro de contacto de Cochet-Bonnet se vio una disminución de la sensibilidad corneal con la edad, lo que concuerda también con resultados de publicaciones previas al año 2000.

7.2. CAMBIOS EN LA SENSIBILIDAD CORNEAL ASOCIADOS AL USO DE LENTES DE CONTACTO

En lo referente a la relación entre los cambios en la sensibilidad corneal medidos con estesiómetro de gas de Belmonte y el uso de lentes de contacto, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre portadores (ya sean sintomáticos o no asintomático) y no portadores. Sin embargo, en dos publicaciones (27) (28) se determinó una disminución significativa de la sensibilidad en portadores. Esta diferencia de resultados entre artículos puede ser debida al tiempo transcurrido entre la retirada de la lente y la medición. La sensibilidad corneal se ha visto disminuida cuando la medición se realizó entre 10 minutos y 2 horas después de que los pacientes se retiraran las lentes de contacto. En cambio no se ha visto diferencia cuando las lentes se retiraron entre 12 y 24 horas antes de la estesiometría. Ante esto, podemos concluir que puede existir una disminución de la sensibilidad corneal que se recupera a las horas de cesar el uso de las lentes de contacto. Así mismo, se ha descrito en una de las publicaciones (26) la existencia de una adaptación a flujos supraumbral en los pacientes asintomáticos. Se ha planteado la hipótesis de que este mecanismo de adaptación pudiera ser beneficioso y jugara un papel importante a la hora de tolerar las lentes de contacto.

En el caso de los estudios en los que se empleó el estesiómetro de contacto de Cochet-Bonnet, no se vieron diferencias en la sensibilidad corneal entre portadores y no portadores aunque las mediciones se hicieran al poco tiempo de retirar las lentes de contacto. Esto puede deberse a que el estesiómetro de Cochet-Bonnet estimula una superficie de la córnea menor que el estesiómetro de gas de Belmonte. Otra de las posibles causas de estos resultados sería que el estesiómetro de gas de Belmonte estimula receptores polimodales, mecánicos puros y sensitivos fríos, mientras que el Cochet-Bonnet sólo los dos primeros. Sin embargo, si la medición de la sensibilidad mecánica con este se ha hecho correctamente, no se deberían estimular los receptores sensitivos fríos.

7.3. CAMBIOS EN LA SENSIBILIDAD CORNEAL TRAS LA CIRUGÍA REFRACTIVA

Con respecto a la relación entre los cambios en la sensibilidad corneal y la cirugía refractiva tipo LASIK, todos los trabajos mostraron una disminución de la sensibilidad corneal mecánica estadísticamente significativa.

En los estudios en los que se empleó estesiómetro de gas de Belmonte; la recuperación de la sensibilidad corneal hasta niveles prequirúrgicos se logró entre los 6 y los 18 meses, con una excepción (33), en el que la sensibilidad se recuperó a los 3 meses. Una posible explicación sería que los tamaños muestrales eran pequeños y los periodos de seguimiento de los pacientes cortos.

Los resultados de las mediciones con el estesiómetro de Cochet-Bonnet fueron similares a los obtenidos con el de Belmonte. En este caso, la vuelta a umbrales previos a la cirugía ocurrió entre los 3, 6, 9 y 12 meses. Estas diferencias, al igual que con el estesiómetro de gas de Belmonte, pueden deberse a que los periodos de seguimiento de los pacientes fueron cortos. Además, los resultados de la estesiometría de Cochet-Bonnet son más dependientes del explorador.

7.4. LIMITACIONES

La principal limitación a la hora de realizar esta revisión ha sido el escaso número de artículos en los que se empleara el estesiómetro de gas de Belmonte. Éste estesiómetro no estaba comercializado hasta hace poco tiempo y muy pocos centros de investigación y universidades cuentan con él, a pesar de que se ha demostrado que es más preciso e informativo que el estesiómetro de Cochet-Bonnet.

8. CONCLUSIONES

1. Tanto en las publicaciones revisadas como en nuestros propios datos, se ha comprobado una relación definitiva entre la edad y la sensibilidad corneal mecánica, pero no en la térmica; las conclusiones son, sin embargo, dispares, hecho que también se observó para una posible relación con el sexo.
2. No se ha constatado de manera uniforme, una relación entre la sensibilidad corneal y el uso de lentes de contacto, aunque se han demostrado mecanismos de adaptación a estímulos mecánicos en los pacientes asintomáticos.
3. Se ha publicado una relación entre los cambios en la sensibilidad corneal y la cirugía refractiva, existiendo consistentemente una disminución significativa de la misma tras las más modernas técnicas de cirugía refractiva corneal.

Por último, como hemos dicho antes, no hay muchas publicaciones que recojan la sensibilidad corneal medida con estesiómetro de gas de Belmonte, ni tampoco rangos de valores de sensibilidad corneal que se consideren normales por edad y sexo. Por este motivo, sería interesante continuar la investigación realizando estudios con sujetos sanos divididos en diferentes intervalos de edad y sexo para intentar determinar los rangos de normalidad y poder compararlos con la sensibilidad corneal de sujetos con diferentes patologías oculares.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta MC, Alfaro ML, Borrás F, Belmonte C, Gallar J. Influence of age, gender and iris color on mechanical and chemical sensitivity of the cornea and conjunctiva. *Exp Eye Res.* 2006 Oct;83(4):932–8.
2. Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, Borrás F, Gallar J, Bury T, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Jul;46(7):2341–5.
3. Golebiowski B, Papas EB, Stapleton F. Factors affecting corneal and conjunctival sensitivity measurement. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.* 2008 Apr;85(4):241–6.
4. Bowling B. Córnea. In: Kanski *Oftalmología Clínica*. 8ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 168–9.
5. Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res.* 2004 Mar;78(3):513–25.
6. Lum E, Golebiowski B, Gunn R, Babhoota M, Swarbrick H. Corneal sensitivity with contact lenses of different mechanical properties. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.* 2013 Sep;90(9):954–60.
7. Millodot M, Lamont A. Influence of menstruation on corneal sensitivity. *Br J Ophthalmol.* 1974 Aug;58(8):752–6.
8. Millodot M. The influence of pregnancy on the sensitivity of the cornea. *Br J Ophthalmol.* 1977 Oct;61(10):646–9.
9. Chao C, Stapleton F, Badarudin E, Golebiowski B. Ocular surface sensitivity repeatability with Cochet-Bonnet esthesiometer. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.* 2015 Feb;92(2):183–9.
10. Golebiowski B, Papas E, Stapleton F. Assessing the sensory function of the ocular surface: implications of use of a non-contact air jet aesthesiometer versus the Cochet-Bonnet aesthesiometer. *Exp Eye Res.* 2011 May;92(5):408–13.
11. Belmonte C, Acosta MC, Schmelz M, Gallar J. Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO2 esthesiometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999 Feb;40(2):513–9.
12. López-De La Rosa A, Arroyo-Del Arroyo C, Cañadas P, López-Miguel A, Calonge M, Enríquez-De-Salamanca A, et al. Are Contact Lens Discomfort or Soft Contact Lens Material Properties Associated with Alterations in the Corneal Sub-Basal Nerve Plexus? *Curr Eye Res.* 2018 Apr;43(4):487–92.
13. Nichols KK, Redfern RL, Jacob JT, Nelson JD, Fonn D, Forstot SL, et al. The TFOS

International Workshop on Contact Lens Discomfort: Report of the Definition and Classification Subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Oct 1;54(11):TFOS14–TFOS19.

14. Maldonado López MJ, Pastor Jimeno JC. Ametropías. Presbicia. Cirugía refractiva. In: *Guiones de Oftalmología Aprendizaje Basado en Competencias*. 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2012. p. 26–30.
15. Bowling B. Cirugía corneal y refractiva. In: *Kanski Oftalmología Clínica*. 8ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 246–51.
16. Refractive Errors & Refractive Surgery PPP - 2017 [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2017 [cited 2018 May 26]. Available from: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/refractive-errors-refractive-surgery-ppp-2017>
17. Kohlhaas M. Corneal sensation after cataract and refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1998 Oct;24(10):1399–409.
18. Wilson SE. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. *Ophthalmology.* 2001 Jun;108(6):1082–7.
19. Tesón M, Calonge M, Fernández I, Stern ME, González-García MJ. Characterization by Belmonte's gas esthesiometer of mechanical, chemical, and thermal corneal sensitivity thresholds in a normal population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 May 31;53(6):3154–60.
20. Mirzajan A, Khezri F, Jafarzadehpur E, Karimian F, Khabazkhoob M. Normal corneal sensitivity and its changes with age in Tehran, Iran. *Clin Exp Optom.* 2015 Jan;98(1):54–7.
21. Roszkowska AM, Colosi P, Ferreri FMB, Galasso S. Age-related modifications of corneal sensitivity. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 2004 Oct;218(5):350–5.
22. Khezri F, Mirzajani A, Karimian F, Jafarzadehpur E. Is Corneal Sensitivity Sex Dependent? *J Ophthalmic Vis Res.* 2015 Jun;10(2):102–5.
23. López-de la Rosa A, Martín-Montañez V, López-Miguel A, Calonge M, Enríquez-de-Salamanca A, González-García MJ. Corneal Sensitivity and Inflammatory Biomarkers in Contact Lens Discomfort. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.* 2016;93(8):892–900.
24. Stapleton F, Golebiowski B, Skotnitsky C, Tan ME, Holden BA. Corneal and conjunctival sensitivity in intolerant contact lens wearers. *J Optom.* 2015 Mar;8(1):62–3.
25. Golebiowski B, Papas EB, Stapleton F. Corneal and conjunctival sensory function: the impact on ocular surface sensitivity of change from low to high oxygen transmissibility contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Mar 9;53(3):1177–81.
26. Chen J, Simpson TL. A role of corneal mechanical adaptation in contact lens-related dry eye symptoms. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Mar 2;52(3):1200–5.
27. Situ P, Simpson TL, Jones LW, Fonn D. Effects of silicone hydrogel contact lens wear on ocular surface sensitivity to tactile, pneumatic mechanical, and chemical stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Dec;51(12):6111–7.
28. Murphy PJ, Patel S, Marshall J. The effect of long-term, daily contact lens wear on corneal sensitivity. *Cornea.* 2001 Apr;20(3):264–9.
29. Golebiowski B, Chao C, Stapleton F, Jalbert I. Corneal Nerve Morphology, Sensitivity,

and Tear Neuropeptides in Contact Lens Wear. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.* 2017 Apr;94(4):534–42.

30. De Paiva CS, Chen Z, Koch DD, Hamill MB, Manuel FK, Hassan SS, et al. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. *Am J Ophthalmol.* 2006 Mar;141(3):438–45.
31. Stapleton F, Hayward KB, Bachand N, Trong PH, Teh DWH, Deng KMY, et al. Evaluation of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimuli after LASIK: a pilot study. *Eye Contact Lens.* 2006 Mar;32(2):88–93.
32. Gallar J, Acosta MC, Moilanen JAO, Holopainen JM, Belmonte C, Tervo TMT. Recovery of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg Thorofare NJ 1995.* 2004 Jun;20(3):229–35.
33. Patel SV, McLaren JW, Kittleson KM, Bourne WM. Subbasal nerve density and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis: femtosecond laser vs mechanical microkeratome. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2010 Nov;128(11):1413–9.
34. Sauvageot P, Julio G, Alvarez de Toledo J, Charoenrook V, Barraquer RI. Femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis versus photorefractive keratectomy: Effect on ocular surface condition. *J Cataract Refract Surg.* 2017 Feb;43(2):167–73.
35. Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. *Ocul Surf.* 2014 Jan;12(1):32–45.
36. Bower KS, Sia RK, Ryan DS, Mines MJ, Dartt DA. Chronic dry eye in photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis: Manifestations, incidence, and predictive factors. *J Cataract Refract Surg.* 2015 Dec;41(12):2624–34.
37. Benitez-del-Castillo JM, del Rio T, Iradier T, Hernández JL, Castillo A, Garcia-Sanchez J. Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Cornea.* 2001 Jan;20(1):30–2.
38. Shen Z, Shi K, Yu Y, Yu X, Lin Y, Yao K. Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) versus Femtosecond Laser-Assisted In Situ Keratomileusis (FS-LASIK) for Myopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One.* 2016;11(7):e0158176.
39. Cai W-T, Liu Q-Y, Ren C-D, Wei Q-Q, Liu J-L, Wang Q-Y, et al. Dry eye and corneal sensitivity after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(4):632–8.
40. Li M, Zhao J, Shen Y, Li T, He L, Xu H, et al. Comparison of dry eye and corneal sensitivity between small incision lenticule extraction and femtosecond LASIK for myopia. *PloS One.* 2013;8(10):e77797.
41. Torres Neto E, Silva LMA, Lui GAF, Gomes RLR, Lui-Netto A, Torres Neto E, et al. Analysis of corneal esthesia in patients undergoing photorefractive keratectomy. *Arq Bras Oftalmol.* 2015 Dec;78(6):363–6.