



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid



Curso 2019-2020
Trabajo de Fin de Grado

**Sensibilidad corneal en pacientes
intervenidos de cirugía refractiva.
Artículo de revisión.**

Julia Varas Vargas

Tutora: Eva M^a Sobas Abad

Cotutora: Amanda Vázquez Hernández

Agradecimientos

A Amanda, por su implicación en la realización de este trabajo y por su ayuda en la consecución de los objetivos.

A mis padres por el apoyo moral y sus ánimos constantes.

RESUMEN

Introducción. El número de cirugías refractivas ha aumentado de forma considerable en los últimos años. Este tipo de intervención se basa en la ablación de la córnea mediante el láser excimer, para corregir los errores refractivos. La córnea es el tejido más densamente innervado del cuerpo humano, y la ablación corneal provoca una alteración del plexo nervioso. La sensibilidad y la innervación corneal son dos de las características que pueden verse afectadas y hasta el momento se desconoce en qué medida. Es importante estudiar cómo se produce la regeneración nerviosa durante el postoperatorio y si repercute también en la sensibilidad corneal.

Objetivos. Estudiar las alteraciones de la innervación corneal y por consiguiente, de la sensibilidad, tras la cirugía refractiva a través de una revisión bibliográfica.

Metodología. Se llevó a cabo una búsqueda de la bibliografía existente en diferentes bases de datos (Pubmed y SciELO), seleccionando aquellas publicaciones (ensayos clínicos, artículos de investigación, estudios observacionales y revisiones bibliográficas) que estuvieran en inglés o castellano, hubieran sido publicadas desde el año 2000 en adelante, y fueran estudios en humanos.

Resultados. Se seleccionaron 20 publicaciones. La sensibilidad corneal sufre una alteración después de la cirugía refractiva que tiende a recuperarse alrededor del año de postoperatorio, siendo esta recuperación más rápida cuando se emplea la técnica SMILE (6 meses). La innervación corneal también se ve afectada y aproximadamente al año postcirugía el plexo nervioso vuelve a valores preoperatorios.

Conclusión. La cirugía refractiva produce una alteración tanto en el plexo nervioso corneal como en la sensibilidad, que se recupera aproximadamente al año de la intervención.

Palabras Clave: sensibilidad, innervación, córnea, cirugía refractiva.

ABSTRACT

Introduction. Refractive surgeries have increased considerably in recent years. This type of intervention is based on ablation of the cornea by the excimer laser, causing an alteration of the nervous plexus. Sensitivity and innervation of the cornea are two of the characteristics that can be affected. Therefore, it is important to know how nerve regeneration occurs during the postoperative period and if it also have an impact on corneal sensitivity

Objectives. To study the alterations of the corneal innervation and, consequently, of the sensitivity, after the refractive surgery through a bibliographic review.

Methodology A search of the existing bibliography in different databases (Pubmed and SciELO) was carried out, selecting those publications (clinical trials, research articles, observational studies and bibliographic reviews) that were in English or Spanish, had been published from 2000 onwards and were human studies

Results. After screening, 20 publications were selected. Corneal sensitivity undergoes an alteration after all types of surgery, which tends to recover around a year after the intervention, this recovery being faster when the SMILE technique is used (6 months). Regarding corneal innervation, it is also affected and approximately one year after surgery, the nervous plexus returns to preoperative values.

Conclusion. Refractive surgery produces an alteration in both the corneal nervous plexus and sensitivity, which recovers approximately one year after the intervention.

Key Words: sensitivity, innervation, cornea, refractive surgery

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	I
ÍNDICE DE TABLAS.....	II
INDICE DE FIGURAS.....	II
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	III
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. JUSTIFICACIÓN.....	7
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	8
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	9
5. RESULTADOS.....	10
6. DISCUSIÓN.....	17
7. LIMITACIONES.....	20
8. FORTALEZAS.....	20
9. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	20
10. APLICACIÓN A LA PRÁCTICA ENFERMERA.....	20
11. CONCLUSIONES.....	22
12. BIBLIOGRAFÍA.....	23
ANEXOS.....	27
ANEXO 1. APROBACIÓN DEL TFG POR EL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL ÁREA DE SALUD DE VALLADOLID.	27
ANEXO 2. PUBLICACIONES SELECCIONADAS PARA LA REVISIÓN.....	28

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estudios que recogen cambios en la sensibilidad corneal tras cirugía refractiva medida con estesiómetro de contacto

Tabla 2. Estudios que recogen cambios en la sensibilidad corneal tras cirugía refractiva medida con estesiómetro de gas.

Tabla 3. Estudios que recogen cambios en la inervación corneal tras cirugía refractiva medida con microscopía confocal in vivo.

Tabla 4. Resumen de las publicaciones seleccionadas para la revisión.

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Entrada de los haces principales del nervio estromal a la córnea a través del limbo esclero-corneal.

Figura 2. Estesiómetro de Cochet-Bonnet

Figura 3. Estesiómetro de Belmonte

Figura 4. Imágenes de los nervios corneales obtenidas a partir de la microscopía confocal in vivo.

Figura 5. Diagrama de flujo para la selección de artículos.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

C. Grupo control

CR. Cirugía refractiva

LASEK. Laser Epthelial Keratomileusis

LASIK. Laser In Situ Keratomileusis

MCIV. Microscopía Confocal In Vivo

NCCA. Non-Contact Corneal Aesthesiometer

PRK. Photorefractive Keratectomy

SC. Sensibilidad corneal

SMILE. Small Incision Lenticule Extraction

UFL. Unidad Funcional Lagrimal

1. INTRODUCCIÓN

La córnea es una estructura transparente que permite el paso de los rayos de luz hacia la retina, su papel es muy importante ya que forma parte del sistema óptico¹.

1.1. INERVACIÓN CORNEAL

La córnea es uno de los tejidos más densamente inervados del cuerpo humano y está altamente dotada de fibras nerviosas sensoriales ¹. Los nervios de la córnea se originan a partir de la división oftálmica del nervio trigémino, que se ramifica para que las fibras lleguen a todas las zonas. Una de estas divisiones es el nervio nasociliar. De aquí parten ramas ciliares, tanto largas como cortas, que ingresan en el globo ocular de forma medial y lateral al nervio óptico y avanzan en el espacio subaracnoideo distribuyéndose por todos los tejidos, a excepción de retina, vítreo y cristalino que carecen de inervación ².

Antes de llegar al limbo escleral, los nervios se ramifican de forma repetida en haces más pequeños y se aproximan radialmente al limbo desde todas las direcciones. En este momento se pierde la vaina de mielina para asegurar la transparencia de la córnea y posibilitar el paso de los rayos de luz ².

Una vez dentro de la córnea, las fibras nerviosas se distribuyen de manera uniforme alrededor de la circunferencia corneal.



Figura 1. Entrada de los haces principales del nervio estromal a la córnea a través del limbo esclero-corneal. Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. Exp Eye Res. 2010; 90 (4): 478-492 ³

En función del punto al que lleguen las terminaciones, nos encontramos con diferentes plexos nerviosos. Por un lado contamos con los paquetes de nervios del estroma medio y anterior, donde existe una mayor densidad en la periferia que en la zona central y se caracterizan por formar haces de nervios gruesas. Las fibras avanzan hasta situarse entre el estroma y la membrana de Bowman, formando el plexo subepitelial. Se trata de nervios con poca densidad e irregulares. Por último, se crea otro plexo denominado subbasal entre la membrana de Bowman y la capa basal del epitelio. Las haces que se forman en este punto siguen una estructura lineal y están bien definidas ³.

Dentro de la clasificación de los nervios corneales, el criterio más utilizado para catalogarlos es atendiendo al tipo estímulo que les activa. De este modo podemos decir que los receptores nerviosos corneales son bastante heterogéneos, y se distinguen tres tipos ⁴:

- Mecanorreceptores: son aproximadamente el 20% del total, y responden a fuerzas mecánicas nocivas.
- Polimodales: representan el 70% y se ven excitados por temperaturas extremas, químicos irritantes exógenos y mediadores inflamatorios endógenos.
- Sensibles al frío: se trata del 10% de las fibras totales y se activan ante temperaturas bajas.

Aparte de inervar a la córnea, los nervios procedentes de la rama oftálmica del nervio trigémino llegan a otras estructuras como la conjuntiva y el limbo ya mencionado. La interacción coordinada de estos tejidos junto con la película lagrimal, forman la unidad funcional lagrimal (UFL) del ojo. Esta requiere una regulación perfecta entre sus integrantes ya que cualquier alteración en alguno de ellos deshace el equilibrio y el correcto funcionamiento de la superficie ocular¹.

Además de sus importantes funciones sensoriales, los nervios corneales contribuyen al mantenimiento de la integridad funcional de la superficie ocular para mantener el buen desarrollo de la UFL mediante la liberación de sustancias a través de las fibras del nervio corneal. Estas sustancias van a favorecer la

homeostasis epitelial corneal, activando los sistemas encargados de la producción de la lágrima y del parpadeo ¹.

1.2. CIRUGÍA REFRACTIVA

Un 40,4% de la población adulta presenta astigmatismo, un 30,9% son hipermétropes y un 26,5% padecen miopía ⁵. Para su corrección, se utilizan gafas y lentes de contacto. Sin embargo, en los últimos años cada vez son más comunes las CR ⁶.

Estas cirugías se centran en la modificación de la córnea mediante ablación con láser excimer para recuperar su poder refractivo. Este procedimiento puede dañar los nervios corneales en diferentes grados y por tanto puede alterar algunas de sus características, como es el caso de la sensibilidad corneal ⁷.

Dentro de los principales tipos de CR utilizados hoy en día destacan ⁶:

- PRK (*Photorefractive keratectomy*): se basa en la eliminación del epitelio corneal a través de un medio mecánico, químico (alcohol diluido) o con el propio láser, con el objetivo de acceder a la membrana de Bowman y al estroma superficial y ablacionarlos mediante el láser Excimer. El postoperatorio inmediato de esta cirugía es doloroso ⁶.
- LASIK (*Laser In Situ Keratomileusis*): consiste en la creación de un flap corneal mediante un microqueretomo o un láser de femtosegundo. En ese flap se va a levantar el epitelio, la membrana de Bowman y el estroma corneal anterior, y quedará anclado al resto a través de una bisagra. Una vez que el lecho estromal está en la superficie, se procede a su ablación con el láser excimer. Tras ello, se reposiciona el flap para que vuelva adherirse, favoreciendo una recuperación más rápida y menos dolorosa ⁶.
- LASEK (*Laser Epthelial Keratomileusis*): es una variante de la PRK, se crea un flap epitelial gracias a un trépano con una solución de alcohol diluido. Este, al igual que en la LASIK, se va a quedar unido a través de una bisagra, pero el flap es solo epitelio, sin la capa de Bowman ni el estroma, evitando debilitar las láminas estromales. Tras el flap se lleva a cabo la ablación con láser excimer y se reposiciona el colgajo para que reepitelice ⁶.

- SMILE (*Small Incision Lenticule Extraction*): consiste generar un lenticulo intra-estromal mediante un láser de femtosegundo que se extrae a través de una pequeña incisión corrigiendo así el defecto refractivo ⁸.

1.3. LA SENSIBILIDAD CORNEAL Y SU MEDIDA.

Se entiende por sensibilidad corneal (SC) al conjunto de sensaciones que se producen como resultado de la activación de los receptores nerviosos que inervan este tejido ⁹.

La medición de la SC de la superficie ocular es dato útil acerca de la fisiología de la córnea y su función neural tras diferentes procesos como la CR, en ciertas enfermedades sistémicas, en el uso de lentes de contacto o durante la cicatrización de heridas ¹⁰.

Las fibras nerviosas juegan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis de la superficie ocular y su afectación, por diferentes procesos como puede ser la CR, podría afectar a la UFL ¹. Los receptores sensoriales corneales muestran una sensibilidad diferente en función de la naturaleza del estímulo, pudiendo ser mecánico, térmico o químico ⁹. Pero, ¿cómo podemos valorar si la SC se ha visto comprometida tras algún procedimiento o enfermedad?

Hoy en día contamos con diferentes herramientas. La primera que se inventó fue el estesiómetro de contacto o de Cochet-Bonnet (Fig. 2), un método ligeramente invasivo que consiste en un filamento de nylon, cuya longitud varía en función de la intensidad que se quiera aplicar ¹¹. Entre las ventajas de este estesiómetro encontramos que su uso es muy sencillo y además es portable. Sin embargo, las limitaciones que presenta son importantes, ya que por una parte solo permite valorar la sensibilidad a estímulos mecánicos, y por otra, es complicado reproducir un mismo estímulo, puesto que tendríamos que aplicar la misma fuerza, colocarlo en el mismo punto, y con la misma alineación, resultando prácticamente imposible ¹⁰.



Figura 2. Estesiómetro de Cochet-Bonnet. Imagen obtenida a partir de <https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/19397/1/TFM-M289.pdf>

Para abordar el problema de las pruebas limitadas de estímulos del estesiómetro Cochet-Bonnet, el desarrollo del estesiómetro corneal sin contacto (**NCCA**) en 1996 ofreció una alternativa viable. Posterior a él, en 1999 Carlos Belmonte diseñó un estesiómetro (Fig. 3), también sin contacto que junto con su versión modificada, el estesiómetro **CRCERT-Belmonte**, se encuentran entre los dispositivos más nuevos que se construyen sobre la base de la estesiometría neumática sin contacto ¹². Se trata de una herramienta no invasiva que utiliza como método de estimulación de la córnea un chorro de gas. Con él se amplía el abanico de sensaciones a evaluar ya que permite determinar la sensibilidad al estímulo mecánico, pero también al térmico y al químico ¹⁰.



Figura 3. Estesiómetro de Belmonte. Imagen obtenida a partir de <https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/19397/1/TFM-M289.pdf>

En términos cuantitativos es muy complicado comparar ambos estesiómetros, puesto que las unidades de medida de cada instrumento no pueden equipararse. A raíz de esto debemos de tener cuidado al interpretar datos procedente de un tipo o de otro ¹².

1.4. ESTUDIO DE LA INERVACIÓN CORNEAL.

Como ya se ha comentado anteriormente las fibras nerviosas corneales, así como el resto de estructuras que forman parte de la superficie ocular, juegan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis de la UFL. La microscopía confocal in vivo (MCIV), es un instrumento diagnóstico para el hallazgo y seguimiento de las patologías de la superficie ocular ¹².

Se trata de un método no invasivo que únicamente requiere un contacto mínimo entre las lentes del objetivo y la córnea. Lo que obtenemos es una serie de imágenes de cada capa de la córnea, permitiendo la valoración de cada una de ellas, el análisis de su espesor, observar cambios estructurales y dinámicos, o determinar el estado funcional de la córnea tras una cirugía, entre otras ¹³.

De esta forma, se han obtenido imágenes que han permitido ver las características propias de los haces de nervios en función del plexo al que pertenecen. Así, los nervios subbasales presentan una densidad y una tortuosidad significativamente mayor al plexo estromal, tanto medio como anterior. Sin embargo la anchura de las fibras fue menor en los nervios subbasales que los estromales, al igual que ocurre con la reflectividad. Esta última característica es homogénea en el caso del plexo subbasal ¹⁴.

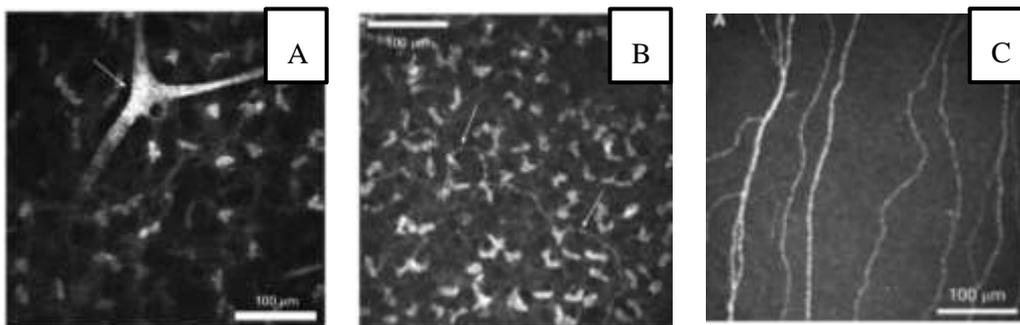


Figura 4. Imágenes de los nervios corneales obtenidas a través de MCIV. a) a la izquierda, se observa una ramificación en un nervio estromal. b) las flechas señalan un nervio subepitelial del estroma anterior. c) se aprecia el plexo subbasal ¹⁵.

2. JUSTIFICACIÓN

En los últimos años el número de cirugías refractivas ha aumentado considerablemente. La base de esta intervención quirúrgica es la ablación de la córnea a través del láser excimer, alterando el plexo nervioso para corregir los errores refractivos. Las fibras nerviosas estromales sufren diferentes grados de lesión durante la fotoablación, son diversos los estudios que han reportado una afectación de la sensibilidad corneal en el postoperatorio de CR ^{15,16}. Además, varios estudios reportaron también alteraciones morfológicas de las fibras corneales en el postoperatorio de CR observadas mediante MCIV ^{17,18,19} y hasta el momento no hay estudios que documenten si la regeneración corneal se llega a completar y en cuanto tiempo.

Además, entre un 20-40% de pacientes reportan sequedad ocular y alteraciones lagrimales post-CR ²⁰. Estos síntomas son muy comunes en pacientes postoperados de LASIK y podrían estar asociados con las alteraciones del plexo nervioso corneal.

Sería importante estudiar en profundidad las consecuencias de los procedimientos quirúrgicos refractivos en los nervios corneales para valorar si existe una regeneración completa a largo plazo. La funcionalidad de las fibras nerviosas puede comprobarse mediante SC y además, se puede visualizar mediante MCIV.

Sería interesante estudiar ampliamente la regeneración nerviosa para estudiar su posible influencia en la posible aparición de ojo seco post-CR y sobre todo, poder estudiar factores de prevención.

Por ello es necesario conocer bien los posibles resultados de esta cirugía, cómo se produce la regeneración nerviosa a lo largo del tiempo postoperatorio, y repercute también en la SC.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. Pregunta de investigación.

¿Es la CR un factor causante de alteraciones en el estado del plexo nervioso y la sensibilidad corneal?

3.2. Hipótesis

La CR afecta al estado de las fibras nerviosas corneales encargadas de mantener la homeostasis corneal y es por tanto un factor desencadenante de variaciones en la sensibilidad de la córnea.

3.3. Objetivos

1. Estudiar las afectaciones de la inervación corneal, y la consecuente sensibilidad corneal, post-CR a través de una revisión bibliográfica.

Objetivos específicos:

2. Analizar si hay afectación de la sensibilidad corneal tras CR y conocer si vuelve a niveles preoperatorios y cuanto tardaría, medida con estesiómetro de contacto y no contacto.
3. Estudiar las afectaciones de la inervación corneal tras CR y cómo se produce la reinervación.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Para estudiar la inervación y sensibilidad corneal post-CR, se ha realizado una revisión bibliográfica de la evidencia científica existente.

4.1. Estrategia de búsqueda

La búsqueda se realizó entre octubre de 2019 y marzo de 2020 utilizando las bases de datos SciELO (<https://scielo.org/es/>) y Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). La fecha de finalización de la búsqueda fue marzo de 2020, por lo que cualquier artículo publicado con posterioridad fue automáticamente excluido.

Los términos específicos empleados en la búsqueda de estudios científicos fueron: refractive surgery, non-contact esthesiometer, Cochet-Bonnet esthesiometer, corneal sensitivity, confocal microscopy, etc.

4.2. Criterios de selección.

Fueron seleccionadas aquellas publicaciones (ensayos clínicos, artículos de investigación, estudios observacionales y revisiones bibliográficas) que estuvieran disponibles en inglés o castellano, que hubieran sido publicadas desde el año 2000 en adelante, y que fueran estudios realizado en humanos.

4.3. Consideraciones éticas

Este trabajo ha sido aprobado por la Comisión de Investigación del IOBA y el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Área de Salud de Valladolid Este (Anexo I).

5. RESULTADOS

Tras una primera búsqueda en las diferentes bases de datos, se obtuvieron 890 artículos. 830 artículos fueron excluidos, tras la lectura del título, por no estar relacionados con la temática. Tras la lectura del resumen se descartaron 30 artículos contando finalmente con 20 publicaciones cuyo contenido se adaptaba a la perfección a los criterios de búsqueda (Anexo 2).

En el siguiente diagrama de flujo se presenta de forma detallada el proceso de selección de las publicaciones:

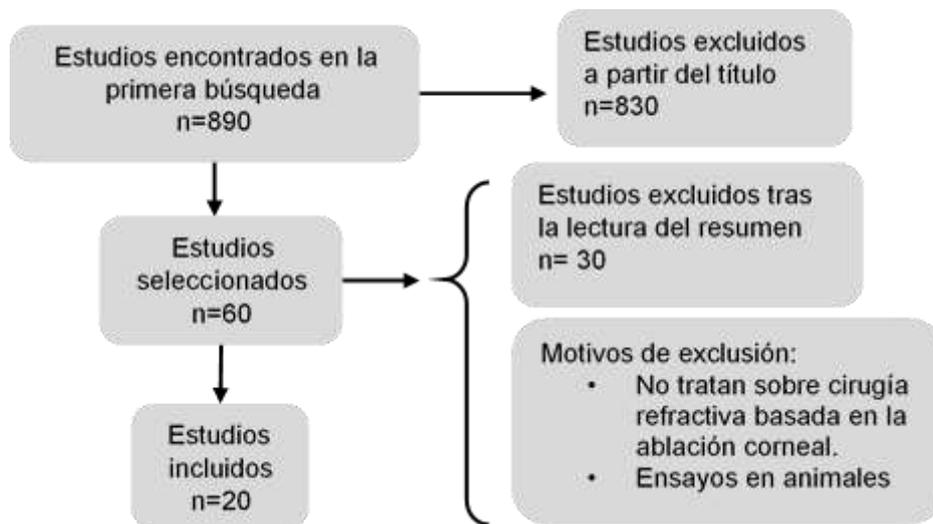


Figura 5. Diagrama de flujo para la selección de artículos

5.1. Medición de la SC con estesiómetro de contacto Cochet-Bonnet

Se han incluido nueve publicaciones que han utilizado estesiómetro de contacto. De ellas, seis han estudiado exclusivamente el efecto de la CR de tipo LASIK en la SC, dos de las restantes han comparado la cirugía LASIK y PRK, y otra se ha centrado exclusivamente en la PRK (Tabla 1).

Como el estesiómetro empleado ha sido el mismo en todos los estudios, analizaremos los resultados en función del tipo de CR.

Como hemos dicho, son tres los artículos que tratan la SC posterior a la PRK ^{21, 25, 26}. Todos los autores coinciden en la disminución de la misma tras la cirugía, siendo una pérdida más acentuada durante el primer mes post-PRK. También se obtienen resultados similares en cuanto a la recuperación de la SC, alcanzando niveles preoperatorios un año después de la intervención.

En relación a la SC tras la cirugía LASIK, hemos seleccionado un total de ocho publicaciones para comparar resultados ^{20,22-28}. Al igual que sucede con la PRK, en este tipo de CR los resultados se aproximan bastante unos con otros. La SC, por lo general disminuyó desde el postoperatorio inmediato hasta los seis meses, y fue a partir de este periodo de tiempo cuando los valores fueron remontando hasta conseguir alcanzar umbrales preoperatorios a los 12 meses.

Además, cuatro de las publicaciones seleccionadas ^{22, 24, 27, 28} estudian también la SC tras SMILE, reflejando en todas ellas una disminución bastante acentuada durante el primer mes y que continúa hasta los seis meses post CR, a partir de los cuales no se aprecian diferencias significativas en comparación con las mediciones preoperatorias.

En general y como todas las cirugías son de superficie, es decir similares, los resultados globales obtenidos demuestran que la SC disminuye significativamente al mes, y comienza a recuperarse hacia los 3 meses. Hay discrepancia entre los autores a los 6 meses ya que algunos refieren todavía no hay recuperación ^{24, 25, 26} y sin embargo, otros autores si encuentran recuperación en este periodo ^{20, 22, 28}. Es a los 12 meses cuando la mayor parte de los estudios encuentran una SC similar a los valores preoperatorios.

Tabla 1. Estudios que recogen cambios en la SC tras la realización de cirugía queratorrefractiva, evaluado mediante es estesiómetro de contacto

ARTICULO	CRC	N	RESULTADOS	P-VALOR
Chao et al (2014)(20)	LASIK	Artículo de Revisión	Tras la CRC la SC disminuyó.	
Neto et al (2015)(21)	PRK	45	Según diferentes estudios, la SC volvió a valores preoperatorios a los 6 y 16 meses. A los tres meses se observa una incipiente recuperación, que no alcanza los niveles preoperatorios.	<0.001
Reinstein et al (2015)(22)	LASIK SMILE	Artículo de Revisión	La SC fue equivalente al nivel basal a los 6 y 12 meses	<0.001
Kung et al (2014)(23)	LASIK	60	Al mes post-CRC la SC disminuyó en ambos grupos. A los 12 meses la SC tiende hacia la recuperación completa.	0.02
Li et al (2014)(24)	LASIK SMILE	33 38	La SC en ambos grupos disminuyó a la semana, al mes, a los 3 meses y a los 6 meses después de la cirugía. Esa disminución fue más acusada en LASIK que en SMILE.	0.001
Sauvegeot et al (2017)(25)	PRK LASIK	22 22	Para ambas cirugías, la SC disminuyó después de 3 y 6 meses. A los 12 meses post-CRC se recuperaron los valores preoperatorios La diferencia en ambos grupos se dio a los tres meses post-CRC, ya que el grupo PRK tuvo una sensibilidad menor que el grupo LASIK.	0.002
Bower et al (2015)(26)	PRK LASIK	73 70	La SC post-CRC disminuyó al mes pero aumentó significativamente a los 12 meses en comparación con el valor basal. Tras el LASIK, la CRC disminuyó al mes, a los tres meses y a los seis meses, recuperando prácticamente umbrales preoperatorios a los 12 meses.	0,01 <0.001
Shen et al (2016)(27)	LASIK	Artículo de Revisión	La SC disminuyó después de la CRC en LASIK y SMILE, pero es disminución fue mayor en LASIK	<0.00001
Cai et al (2012)(28)	LASIK LASIK-SMILE	Artículo de Revisión	La SC disminuyó después de la CRC en ambos tipos de intervención. Es disminución fue mayor en LASIK hasta los 6 meses post-CRC, tras los cuales no hubo diferencia.	0.002

5.2. Medición con estesiómetro de no-contacto NNCA y Belmonte

Se han revisado ocho publicaciones, de las cuales seis estudian cómo afecta el LASIK a la SC, y dos hacen lo mismo pero tras la PRK (Tabla 2). En cinco de las publicaciones se comparan controles sanos (C) con pacientes intervenidos, mientras que en las otras tres evalúan la situación prequirúrgica y postquirúrgica. Dentro de las publicaciones seleccionadas, encontramos tres dispositivos diferentes que se emplearon para medir la SC mecánica, por lo que se cree conveniente revisar este tipo de sensibilidad en función del dispositivo utilizado.

Tres investigaciones se llevaron a cabo con el NCCA inventado en 1999 por la Universidad de Glasgow ^{32, 33, 34}. Dos de ellas analizaron la SC en PRK y la otra tras el LASIK.

Las dos publicaciones que estudiaron los efectos tras la PRK y cuyo investigador principal fueron *Murphy et al*, difieren en el tipo de emetropía que se corrige, puesto que una trata pacientes hipermétropes ³² y la otra miopes ³⁴. La hipermetropía que se trató fue baja, por tanto no hubo diferencias significativas en la SC entre los umbrales preoperatorios y los puntos de tiempo post-PRK en los que se midió. Respecto a los pacientes miopes intervenidos de PRK, sí que se dio una caída inmediata de la SC una semana después de la intervención, pero se recuperó pasado un año. El artículo restante ³³ que empleó el NCCA analizó pacientes con miopía alta sometidos a LASIK, tras lo cual su SC se vio disminuida en comparación con el grupo C.

El estesiómetro de gas inventado posteriormente al NCCA por Belmonte, fue empleado en otras tres publicaciones ^{30, 35, 36}. Todas ellas hicieron un seguimiento de la SC en la cirugía de tipo LASIK. En todos ellos la SC se recuperó alcanzando umbrales normales tras la cirugía, pero no coinciden en el momento de tiempo post-LASIK en el que esto ocurre, habiendo un margen de recuperación que va desde los 3 meses ³⁶ hasta los 2 años y medio ³⁰.

La modificación del estesiómetro de Belmonte se usó para el resto de publicaciones ^{29, 31}, que se dedicaron a las intervenciones con LASIK. El primero que se muestra en la Tabla 2 midió la sensibilidad de la córnea en pacientes con miopías bajas, mientras que *Tuisku et al* evaluaron la SC en intervenciones de

miopías altas. En ambas publicaciones la SC disminuye, pero alcanza umbrales similares a los controles pasado un tiempo tras la cirugía LASIK.

Tabla 2. Estudios que recogen cambios en la SC tras la realización de cirugía queratorrefractiva, evaluado mediante el estesiómetro de gas.

PUBLICACIÓN	TIPO DE CRC	Nº SUJETOS	RESULTADOS	P-VALOR
Stapleton et al (2006) (29)	LASIK	C: 28 CRC: 18	Entre los 3 y 18 meses post-CRC la sensibilidad corneal volvió a umbrales normales	0.03
Gallard et al (2004) (30)	LASIK	C: 15 CRC: 17	La sensibilidad corneal a la estimulación mecánica se recuperó gradualmente entre 1.5 y 2.5 años alcanzando valores umbrales controles.	0.02
Tuisku et al (2000) (31)	LASIK	C: 10 CRC: 20	Las medidas sensibilidad corneal mecánica post-LAIK y control no muestran diferencias significativas.	0.666
Murphy et al (2003) (32)	PRK	C: 17 CRC: 11	No se encontraron diferencias significativas entre los umbrales preoperatorios de la sensibilidad corneal central y ninguno de los puntos de tiempo post-CRC	0.612
Patel et al (2001) (33)	LASIK	C: 24 CRC: 22	Los pacientes post-CRC tuvieron una disminución significativa de la sensibilidad corneal en comparación con los controles.	0.043
Murphy et al (1999) (34)	PRK	10	Se dio una caída inmediata de la SC una semana post-CRC. A medida que el proceso de curación continuó durante los siguientes meses de estudio, la SC se recuperó a los niveles normales pre-CRC a los 12 meses.	0.002
De Paiva et al (2006) (35)	LASIK	35	La mayor disminución de la SC ocurrió durante la primera semana post-CRC La SC volvió a los niveles basales pre-RC a los 6 meses.	0.05
Patel et al (2010) (36)	LASIK	21	Al mes de la CRC se produjo una disminución de las SC en comparación con el preoperatorio. A los 3 meses post-CRC la SC volvió a umbrales preoperatorios.	0.05

5.3. Medición con Microscopía Confocal.

En total se han incluido seis artículos (Tabla 3), que utilizan MCIV para evaluar la regeneración del plexo nervioso corneal tras CR. Cuatro de ellos, ya incluidos en el apartado de Estesiometría y dos nuevos. Todas las investigaciones que se han revisado han obtenido resultados muy similares, llegando a la conclusión de que tras una intervención mediante LASIK los haces de fibras nerviosas del plexo subbasal se ven afectados, tanto en la morfología como en la densidad.

Las imágenes obtenidas tras una semana después de la intervención no mostraron fibras nerviosas de ningún tipo ³⁹. Pasado un mes, la MCIV permitió observar unas incipientes fibras nerviosas que comienzan a regenerarse. Sin embargo, la densidad se ve disminuida en un 90% ^{20,36}. Esa regeneración se acentúa a los seis meses ^{20, 37, 39} y continúa hasta el periodo comprendido entre los dos y cinco años post-LASIK. En este intervalo de tiempo se alcanzan los niveles preoperatorios ^{20, 36}.

En cuanto a la morfología, las fibras nerviosas tras la cirugía no presentan ramificaciones ni interconexiones ^{29,39}, al contrario de lo que ocurre en las imágenes preoperatorias o de los controles.

Solo una de las publicaciones estudia la cirugía LASEK, que la compara con la LASIK ³⁸. Se trata de uno de las pocas investigaciones que analiza el ojo con MCIV en esta intervención, llegando a la conclusión de que, al igual que en el LASIK, el plexo nervioso se ve afectado, sin embargo, la regeneración es más rápida.

A modo de resumen, y teniendo en cuenta que todos los tipos de CR estudiados son de superficie y por tanto comparables, podemos considerar a este proceso como un factor que altera tanto la sensibilidad como la inervación corneal, tratándose de una alteración que se produce tras la cirugía pero se recupera paulatinamente en el tiempo post cirugía.

Tabla 3. Estudios que recogen cambios en la innervación corneal tras la realización de cirugía queratorrefractiva, evaluado mediante la MCIV.

PUBLICACIÓN	TIPO DE CRC	Nº SUJETOS	RESULTADOS	P VALOR
Chao et al (2014)(20)	LASIK	Artículo de Revisión	Durante los primeros meses después de LASIK se da una disminución del 90% en la densidad de la fibra nerviosa Los nervios subbasales aumentan significativamente desde el sexto mes y regresan a niveles preoperatorios en 2-5 años.	
Stapleton et al (2006)(29)	LASIK	C: 28 CRC: 18	Los haces de fibras nerviosas eran más gruesas en el grupo control que en el grupo LASIK. Mostraron haces largos de fibras nerviosas con o sin interconexiones, pero ningún paciente LASIK tenía nervios con interconexiones.	<0.05
Patel et al (2010) (36)	LASIK	21	1 mes post LASIK disminuyó la densidad del nervio subbasal, y permaneció disminuida durante 12 meses. A los 36 meses post-CRC la densidad del nervio subbasal era similar a la preoperatoria.	<0.001
Benítez et al (2012)(37)	LASIK	25	A los tres meses post-CRC hay una ausencia total de reinervación. A los seis meses comienza a regenerarse y al año se detecta una evidente alteración de la morfología y densidad de los nervios.	0.000
Lee et al (2006) (38)	LASIK	56	Tras el LASIK se redujo la densidad de los nervios, hasta los 6 meses que comenzó a regenerarse.	0.012
	LASEK	52	A los seis meses comienza a regenerar el plexo subbasal, haciéndolo más rápido que en el grupo LASIK	
Stachs et al (2010)(39)	LASIK	C: 4 CRC: 10	Una semana después de la CRC no se encontraron fibras nerviosas. Pasado un mes, aparecieron fibras nerviosas muy delgadas y en su mayoría, eran no ramificadas e intensamente curvadas.	

6. DISCUSIÓN

El desarrollo científico y tecnológico en el campo de la Oftalmología ha supuesto importantes avances en diferentes áreas, como es el caso de la CR, desarrollando técnicas quirúrgicas novedosas que se suman a las convencionales, y convirtiéndola en la intervención quirúrgica de este campo de la medicina más frecuente en el mundo tras la cirugía de cataratas. Además, la creación de instrumentos capaces de medir diferentes parámetros que se pueden ver afectados por este tipo de cirugía supone una garantía de la eficacia o no de este tipo de intervención.

Está claro que la CR supone una técnica invasiva, en mayor o menor medida en función del método empleado, en la que diferentes estratos de la córnea se ven comprometidos. Pero, ¿en qué manera se puede determinar el grado de afectación de este tejido tras esta intervención?

En este trabajo se han analizado esas secuelas que pueden darse, centrándonos en un parámetro tan importante como es la SC y su relación con la alteración de las fibras nerviosas.

La inervación de la córnea humana procede del nervio trigémino, concretamente de la rama oftálmica, dotándola de una sensibilidad superior a la de la piel. Gracias a la MCIV podemos obtener imágenes del estado de las fibras nerviosas en diferentes momentos temporales para poder comparar y extraer resultados concluyentes de cómo afecta exactamente la CR a la inervación de este tejido.

Los haces de fibras nerviosos del plexo subbasal y subepitelial son fácilmente observables en córneas sanas, puesto que brillan y contrastan con el fondo oscuro de la imagen. La morfología en las fibras de un ojo sano se caracteriza por su delgadez y brillo, con una distribución paralela u oblicua, y con la presencia de bifurcaciones que conectan unas con otras. Las fibras nerviosas subbasales suelen tener un espesor entre 2 y 4mm ³⁷.

Según las publicaciones recogidas, la CR de tipo LASIK afecta tanto a la densidad de las fibras como a su morfología. Una semana después de la intervención no se detecta ningún tipo de resto nervioso, circunstancia que

cambió a partir del mes post-cirugía, donde se observaron unas incipientes fibras nerviosas. Sin embargo, la densidad seguía disminuida en un 90% y no fue hasta el sexto mes donde esta tendencia se modificó para comenzar una regeneración que prosigue hasta un rango de tiempo de 2 a 5 años. Solo un estudio analizó el efecto tras el LASEK, concluyendo que el plexo nervioso también se ve afectado pero la regeneración es más rápida. Este hecho se asemeja bastante a los resultados obtenidos por Frueh *et al*⁴⁰ en relación a la regeneración nerviosa tras la PRK, debido a que LASEK es una modificación de esta.

Respecto a la SC, nos encontramos con resultados más amplios y dispares, puesto que se ha estudiado con un total de cuatro estesiómetros diferentes.

Dentro de los estesiómetros menos invasivos que no precisan contacto directo con la córnea del paciente, hemos encontrado resultados diferentes. Cabe destacar como puntos comunes, la disminución inmediata de la SC tras la cirugía, ya sea LASIK o PRK, así como la ausencia de sensibilidad corneal durante las primeras semanas. En relación al momento en el que se recupera la, las publicaciones difieren del momento exacto en el que se produce, existiendo un rango de tiempo de 3 a 12 meses. Según Patel *et al*³⁶, a los tres meses los umbrales vuelven a los valores preoperatorios, De Paiva *et al*³⁵ fijaron el momento de recuperación en los 6 meses y Murphy *et al*³⁴ en cambio, determinaron los 12 meses post cirugía como momento en que se recupera la sensibilidad mecánica. Otros autores, Stapleton *et al*²⁹, establecieron el rango entre los 3 y 18 meses como periodo en el que la SC se asemeja a los valores del grupo control. Podríamos determinar como causa de estas diferencias en los resultados, que en algunas de las publicaciones el tiempo de seguimiento de los pacientes fue corto o se limitó a una única medición de la sensibilidad corneal tras la cirugía.

Si partimos del tipo de ametropía que se pretende corregir con la CR, todas las publicaciones hicieron referencia a la miopía, y tan solo una estudió la SC en pacientes hipermétropes tras la intervención. La técnica elegida fue la PRK y a diferencia del resto de estudios, la SC no se vio afectada en ninguno de los momentos postoperatorios. Una explicación a este suceso podría ser en las diferencias técnicas a la hora de llevar a cabo la cirugía, puesto que para corregir

la miopía es necesario ablacionar más tejido corneal de la parte central, lugar donde se concentran más terminaciones nerviosas. Sin embargo, en el caso de los hipermétropes, se ablaciona más tejido corneal de zonas periféricas, con una ablación mínima del área central ⁴¹.

Al estudiar la SC cuando es medida con un estesiómetro de contacto o de Cochet-Bonnet, los resultados se asemejan a los obtenidos con el estesiómetro de gas. Se aprecia una disminución de la sensibilidad mecánica inmediatamente después de la cirugía, que perdura en el tiempo hasta los tres meses, a partir de los cuales comienza a recuperarse, y esa recuperación aumenta a los seis meses, prolongándose hasta el año post intervención, tras el cual se obtienen valores dentro de la normalidad. Estos resultados, se comparten tanto para la cirugía de tipo LASIK como PRK, mientras que las publicaciones que también estudiaron el efecto de SMILE, concluyeron que la recuperación de la sensibilidad se da antes, en torno a los seis meses. Esto podría deberse al mínimo daño que esta intervención provoca en las terminaciones nerviosas.

Tras recopilar toda esta información, ¿podríamos decir que existe una relación entre la pérdida de sensibilidad y la alteración del plexo nervioso corneal?

En base a los resultados obtenidos, sí existe una correlación entre la disminución de la SC y la alteración del plexo nervioso, coincidiendo la disminución de SC durante las primeras semanas post-cirugía con la ausencia de fibras nerviosas. Al cabo de un mes aparecen unas incipientes terminaciones, aunque la densidad nerviosa continúa disminuida hasta los seis meses, momento en el que comienzan a regenerarse de forma más acentuada y en el que la SC se recupera.

7. LIMITACIONES

Una de las limitaciones de este trabajo ha sido la antigüedad de las publicaciones que emplean el estesiómetro de gas, siendo muy difícil encontrar investigaciones más recientes. Además, los diferentes tipos de estesiómetros y los diferentes umbrales de medida hacen que el trabajo sea mucho más superficial y no se haya podido entrar a comparar resultados numéricos obtenidos en los diferentes artículos, por los diferentes instrumentos y procedimientos empleados.

8. FORTALEZAS

Se trata de un trabajo novedoso, que recopila, resume y analiza los resultados obtenidos por las principales investigaciones que tratan la SC y la reinervación corneal tras la CR, permitiendo conocer con anterioridad las posibles consecuencias que se producen tras esta intervención.

9. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Tras la realización de esta revisión sería interesante continuar analizando más a fondo el grado de afectación de la córnea tras la CR, incluyendo parámetros como la función lagrimal y así determinar más ampliamente las alteraciones que se producen.

10. APLICACIÓN A LA PRÁCTICA ENFERMERA

Muchas alteraciones de la superficie ocular, de la lágrima o sensaciones de sequedad e incomodidad, tienen su origen en la fisiopatología subyacente de los nervios corneales. Estas alteraciones pueden desencadenar sequedad ocular desde leve a severa, o incluso desarrollar un dolor ocular crónico asociado, que muchas veces va acompañado de aspectos psicológicos debido al gran malestar que produce y al gran impacto que provoca en la calidad de vida de los pacientes

que lo padecen. En los últimos años, han aumentado los pacientes que acuden a las unidades de dolor refiriendo dolor ocular crónico que hasta el momento es un gran desconocido. Llegados a esta situación, es necesario realizar una buena valoración de enfermería capaz de detectarlo, así como establecer objetivos cuya consecución suponga la mejora del paciente.

Por tanto, creo que es importante saber qué ocurre exactamente en la córnea de los pacientes para así poder aplicar los tratamientos correspondientes.

11. CONCLUSIONES

1. Existe afectación de la SC tras cirugía refractiva que se recupera aproximadamente al año tras la intervención.
2. La afectación es diferente en función de la técnica quirúrgica empleada, siendo la cirugía SMILE, procedimiento novedoso en comparación con el resto de intervenciones analizadas, la que antes vuelve a los valores preoperatorios en relación con la SC, y lo hace a los seis meses aproximadamente. El resto de cirugías tardan un año en alcanzar los umbrales normales.
3. La inervación corneal se ve afectada en el postoperatorio de CR, tras el cual se produce una reinervación paulatina en el tiempo hasta conseguir la regeneración equiparable al estado preoperatorio pasados 12 meses.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TMT. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp. Eye. Res.* Febrero 2003; 76: 521-542.
2. Boyd S, Gutierrez AM^a, McCaully JP. Atlas y texto de patología y cirugía corneal. Jaypee-highlight Medical Publishers. Panamá; 2012. 1^aed.
3. Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. *Exp Eye Res.* 2010; 90 (4): 478-492.
4. Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res.* 2004; 78 (3): 513-525
5. Hashemi H, Fotouhi A, Yekta A, Pakzad R, Ostadimoghaddam H, Khabazkhoob M. Global and regional estimates of prevalence of refractive errors: systematic review and meta-analysis. *Journal of Current Ophthalmology.* 2018; 30 (1): 3-22.
6. Moreno R, Srura M, Nieme C. Cirugía refractiva: indicaciones, técnicas y resultados. *Rev Med Clin Condes.* 2010; 21 (6): 901-910
7. Ishikawa T, del Cerro M, Liang FQ, Kim JC, Aquavella JV. Hypersensitivity following excimer laser ablation through the corneal epithelium. *J Refract Corneal Surg* 1992;8: 466-474.
8. Fernández Pérez J. Cirugía refractiva láser corneal SMILE. Resultados visuales y biomecánica corneal en miopías bajas, medias y altas. [Doctorado]. Universidad de Alicante; 2017.
9. Belmonte C, Acosta MC, Schmelz M, Gallar J. Measurement of Corneal Sensitivity to Mechanical and Chemical Simulation with a CO2 Esthesiometer. *IOVS.* Febrero 1999: 40 (2): 513-524.
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; 92: 408-413.
11. Stapleton F, Tan ME, Papas EB, Ehrmann K, Golebiowski B, Vega J, Holden BA. Corneal and conjunctival sensitivity to air stimuli. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88 (12): 1547-1551.
12. Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P. In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves in Health and Disease. *Ocul. Surf.* Enero 2017; 15 (1): 15-47.

13. Cabrera Ventura O, Martínez Rodríguez R, Correa Fernández A, Díaz Pérez A. Uso de la microscopía confocal in vivo en el diagnóstico de distrofias corneales. *Rev. Ciencias Médicas Pinar del Río*. Noviembre 2016; 20 (6): 769-778.
14. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves in soft contact lens wear. A comparative study using confocal microscopy. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2003;23(2):163-174
15. Patel DV, McGhee CNJ. In vivo confocal microscopy of human corneal nerves in health, in ocular and systemic disease, and following corneal surgery: a review. *Br J Ophthalmol*. 2009;93 (7):853-860.
16. Darwish T, Brahma A, O'Donnell C, et al. Subbasal nerve fiber regeneration after LASIK and LASEK assessed by noncontact esthesiometry and in vivo confocal microscopy: prospective study. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33 (9):1515–1521.
17. Perez-Santonja JJ, Sakla HF, Cardona C, Chipont E, Alio JL. Corneal sensitivity after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for low myopia. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 497-504.
18. Calvillo MP, McLaren JW, Hodge DO, et al. Corneal reinnervation after LASIK: prospective 3-year longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45 (11):3991–3996.
19. Erie JC, McLaren JW, Hodge DO, et al. Recovery of corneal subbasal nerve density after PRK and LASIK. *Am J Ophthalmol*. 2005;140 (6):1059–1064
20. Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. *The ocular surface*. 2014; 12 (1): 32-45.
21. Torres Neto E, Amaral Silva IM, Fioravanti Lui GA, Lopes Rodrigues R, Lui-Netto A. Analysis of corneal esthesia in patients undergoing photorefractive keratectomy. *Arq Bras Oftalmol*. 2015; 78 (6): 363-366.
22. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Bartoli E. Corneal sensitivity after small-incision lenticule extraction and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2015; 41 (1):1580–1587.
23. Kung JS, Sáles CS, Manche EE. Corneal sensation and dry eye symptoms after conventional versus inverted side-cut femtosecond LASIK. *American Academy of Ophthalmology*. 2014; 121(12): 2311-2316

24. Li M, Zhou Z, Shen Y, Knorz MC, Gong L, Zhou X. Comparison of Corneal Sensation Between Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) and Femtosecond Laser-Assisted LASIK for Myopia. *Journal of Refractive Surgery*. 2014; 30 (2): 94-100.
25. Sauvegeot P, Julio G, Álvarez de Toledo J, Charoenrook V, Barraquer RL. Femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis versus photorefractive keratectomy: Effect on ocular surface condition. *J Cataract Refract Surg*. 2017; 43 (2):167–173.
26. Bower KS, Sia RK, Ryan DS, Mines MJ, Dartt DA. Chronic dry eye in PRK and LASIK: manifestations, incidence and predictive factors. *J Cataract Refract Surg*. 2015; 41(12): 2624–2634.
27. Shen Z, Shi K, 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): 1-16.
28. Cai WT, Liu QY, Ren CD, Wei QQ, Liu JL, Wang QY, Du YR, He MM, Yu J. 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): 632-638.
29. Stapleton F, Hayward KB, Bachand N, Trong PH, Teh D, Deng K, Yang E. Evaluation of Corneal Sensitivity to Mechanical and Chemical Stimuli After LASIK: A Pilot Study. *Eye & Contact Lens*. 2006; 32 (2): 88–93.
30. Gallar J, Acosta C, Moilanen J, Holopainen J, Belmonte C, Tervo T. Recovery of Corneal Sensitivity to Mechanical and Chemical Stimulation After Laser in situ Keratomileusis. *Journal of Refractive Surgery*. 2004; 20 (1): 229-235.
31. Tuisku IS, Lindbohm N, Wilson SE, Tervo TM. Dry Eye and Corneal Sensitivity After High Myopic LASIK. *Journal of Refractive Surgery*. 2006; 23 (1): 338-348.
32. Murphy PJ, O’Brart D, Stephenson CG, Oliver KM, Patel S, Marshall J. Effect of Hyperopic Photorefractive Keratectomy on Corneal Sensitivity: A Longitudinal Study. *Journal of Refractive Surgery*. 2003; 19 (1): 34-39.
33. Patel S, Pérez-Santonja JJ, Alió JL, Murphy PJ. Corneal sensitivity and some properties of the tear film after laser in situ keratomileusis. *Journal of Refractive Surgery*. 2001; 17 (1): 17-24.

34. Murphy PJ, Corbett MC, O'Brart D, Verma S, Patel S, Marshall J. loss and recovery of corneal sensitivity following photorefractive keratectomy for myopia. *Journal of Refractive Surgery*. 1999; 15 (1): 38-45.
35. De Paiva CS, Chen Z, Koch D, Hamill MB, Manuel FK, Hassan SS, Wilhelmus KR, Pflugfelder SC. The incidence and risk factor83s for developing dry eye after myopic LASIK. *Am J Ophtalmol*. 2006; 141 (3): 438-445.
36. Patel SV, McLaren JW, Kittleson KM, Bourne WM. Subbasal nerve density and corneal sensitivity after LASIK: femtosecond laser versus mechanical microkeratome. *Arch Ophtalmol*. 2010; 128 (11): 1413-1419.
37. Benítez Merino M^aC, González Sotero Y, Capote Cabrera A, Cárdenas Díaz T, Noriega Martínez J. Cicatrización estromal y reinervación corneal por microscopía confocal en LASIK posterior a queratotomía radial de 15 años de evolución. *Rev Cubana Oftalmol*. 2012; 25 (2): 1-7.
38. Lee SJ, kim JK, Seo KY, Kim EK, Lee HK. Comparison of Corneal Nerve Regeneration and Sensitivity Between LASIK and Laser Epithelial Keratomileusis (LASEK). *Am J Ophthalmol*. 2006; 141 (6): 1009-1015.
39. Stachs O, Zhivov A, Kraak R, Hovakimyan M, Wree A, Guthoff R. Structural-functional Correlations of Corneal Innervation After LASIK and Penetrating Keratoplasty. *Journal of Refractive Surgery*. 2010; 26 (3): 159-167.
40. Frueh D, Cadez R, Böhne M. In Vivo Confocal Microscopy after Photorefractive Keratectomy in humans: a prospective, long-term study. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116 (1):1425-1431.
41. O'Brart DPS, Stephenson CG, Oliver K, Marshall J. Excimer laser photorefractive keratectomy for the correction of hyperopia using an erodible mask and axicon system. *Ophthalmology*. 1997; 104 (11): 1959-1970.

ANEXOS

Anexo 1. Aprobación del TFG por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Área de Salud de Valladolid.



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11
gerente.hcuvsaludcastillayleon.es



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 20 de febrero de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 20 de febrero de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 20-1662 TFG NO HCUV	SENSIBILIDAD CORNEAL EN PACIENTES INTERVENIDOS DE CIRUGÍA REFRACTIVA. REVISIÓN SISTEMÁTICA	I.P.: EVA M ^º SOBAS ABAD EQUIPO: JULIA VARAS VARGAS UVA RECIBIDO: 18-02-2020
------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

F. Javier Álvarez

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077



Anexo 2. Publicaciones seleccionadas para la revisión.

Tabla 4. Resumen de las publicaciones seleccionadas para la revisión.

<i>PUBLICACIONES QUE MIDEN LA SENSIBILIDAD CON ESTESIÓMETRO DE CONTACTO:</i>
<i>Torres Neto E, Amaral Silva IM, Fioravanti Lui GA, Lopes Rodrigues R, Lui-Netto A. Analysis of corneal esthesia in patients undergoing photorefractive keratectomy. Arq Bras Oftalmol. 2015; 78 (6): 363-366.</i>
<i>Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Bartoli E. Corneal sensitivity after small-incision lenticule extraction and laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2015; 41 (1):1580–1587.</i>
<i>Kung JS, Sáles CS, Manche EE. Corneal sensation and dry eye symptoms after conventional versus inverted side-cut femtosecond LASIK. American Academy of Ophthalmology. 2014; 121(12): 2311-2316</i>
<i>Li M, Zhou Z, Shen Y, Knorz MC, Gong L, Zhou X. Comparison of Corneal Sensation Between Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) and Femtosecond Laser-Assisted LASIK for Myopia. Journal of Refractive Surgery. 2014; 30 (2): 94-100.</i>
<i>Sauvegeot P, Julio G, Álvarez de Toledo J, Charoenrook V, Barraquer RL. Femtosecond laser–assisted laser in situ keratomileusis versus photorefractive keratectomy: Effect on ocular surface condition. J Cataract Refract Surg. 2017; 43 (2):167–173.</i>
<i>Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. The ocular surface. 2014; 12 (1): 32-45.</i>
<i>Bower KS, Sia RK, Ryan DS, Mines MJ, Dartt DA. Chronic dry eye in PRK and LASIK: manifestations, incidence and predictive factors. J Cataract Refract Surg. 2015; 41(12): 2624–2634.</i>
<i>Shen Z, Shi K, Yu X, Lin Y, Yao K. Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) versus Femtosecond Laser-Assisted In Situ Keratomileusis (FS-LASIK) for Myopia: A</i>

<p><i>Systematic Review and Meta-Analysis. Plos One.2016; 11 (7): 1-16.</i></p>
<p><i>Cai WT, Liu QY, Ren CD, Wei QQ, Liu JL, Wang QY, Du YR, He MM, Yu J. 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): 632-638.</i></p>
<p>PUBLICACIONES QUE MIDEN LA SENSIBILIDAD CON ESTESIÓMETRO DE GAS:</p>
<p><i>Stapleton F, Hayward KB, Bachand N, Trong PH, Teh D, Deng K, Yang E. Evaluation of Corneal Sensitivity to Mechanical and Chemical Stimuli After LASIK: A Pilot Study. Eye & Contact Lens. 2006; 32 (2): 88–93.</i></p>
<p><i>Gallar J, Acosta C, Moilanen J, Holopainen J, Belmonte C, Tervo T. Recovery of Corneal Sensitivity to Mechanical and Chemical Stimulation After Laser in situ Keratomileusis. Journal of Refractive Surgery. 2004; 20 (1): 229-235.</i></p>
<p><i>Tuisku IS, Lindbohm N, Wilson SE, Tervo TM. Dry Eye and Corneal Sensitivity After High Myopic LASIK. Journal of Refractive Surgery. 2006; 23 (1): 338-348.</i></p>
<p><i>Murphy PJ, O’Brart D, Stephenson CG, Oliver KM, Patel S, Marshall J. Effect of Hyperopic Photorefractive Keratectomy on Corneal Sensitivity: A Longitudinal Study. Journal of Refractive Surgery. 2003; 19 (1): 34-39.</i></p>
<p><i>Patel S, Pérez-Santonja JJ, Alió JL, Murphy PJ. Corneal sensitivity and some properties of the tear film after laser in situ keratomileusis. Journal of Refractive Surgery. 2001; 17 (1): 17-24.</i></p>
<p><i>Murphy PJ, Corbett MC, O’Brart D, Verma S, Patel S, Marshall J. loss and recovery of corneal sensitivity following photorefractive keratectomy for myopia. Journal of Refractive Surgery. 1999; 15 (1): 38-45.</i></p>
<p><i>De Paiva CS, Chen Z, Koch D, Hamill MB, Manuel FK, Hassan SS, Wilhelmus KR, Pflugfelder SC. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. Am J Ophthalmol. 2006; 141 (3): 438-445.</i></p>

Patel SV, McLaren JW, Kittleson KM, Bourne WM. Subbasal nerve density and corneal sensitivity after LASIK: femtosecond laser versus mechanical microkeratome. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128 (11): 1413-1419.

PUBLICACIONES QUE ESTUDIAN LA INERVACIÓN CORNEAL A TRAVÉS DE LA MCIV:

Stapleton F, Hayward KB, Bachand N, Trong PH, Teh D, Deng K, Yang E. Evaluation of Corneal Sensitivity to Mechanical and Chemical Stimuli After LASIK: A Pilot Study. *Eye & Contact Lens.* 2006; 32 (2): 88-93.

Patel SV, McLaren JW, Kittleson KM, Bourne WM. Subbasal nerve density and corneal sensitivity after LASIK: femtosecond laser versus mechanical microkeratome. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128 (11): 1413-1419.

Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. *The ocular surface.* 2014; 12 (1): 32-45.

Benítez Merino M^ªC, González Sotero Y, Capote Cabrera A, Cárdenas Díaz T, Noriega Martínez J. Cicatrización estromal y reinervación corneal por microscopía confocal en LASIK posterior a queratotomía radial de 15 años de evolución. *Rev Cubana Oftalmol.* 2012; 25 (2): 1-7.

Lee SJ, kim JK, Seo KY, Kim EK, Lee HK. Comparison of Corneal Nerve Regeneration and Sensitivity Between LASIK and Laser Epithelial Keratomileusis (LASEK) *Am J Ophthalmol.* 2006; 141 (6): 1009-1015.

Stachs O, Zhivov A, Kraak R, Hovakimyan M, Wree A, Guthoff R. Structural-functional Correlations of Corneal Innervation After LASIK and Penetrating Keratoplasty. *Journal of Refractive Surgery.* 2010; 26 (3): 159-167.