



Universidad de Valladolid



USO DE CANNABINOIDES PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR OCULAR CRÓNICO NEUROPÁTICO

AUTORA: LAURA SANZ SAN JOSÉ

TUTORA: ELENA MARTÍNEZ PLAZA

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMERÍA
OFTALMOLÓGICA**

CURSO 2016/2017

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1- INTRODUCCIÓN.....	3
1.1- Definición y clasificación del dolor.....	3
1.2- Dolor neuropático.....	5
1.3- Tratamiento actual del dolor neuropático.....	7
1.4- Dolor ocular.....	9
1.5- Cannabis y cannabinoides.....	10
2- JUSTIFICACIÓN.....	13
3- OBJETIVOS.....	14
4- MATERIALES Y MÉTODOS.....	15
5- RESULTADOS.....	16
5.1- Dolor ocular neuropático.....	16
5.2- Tratamiento actual del dolor ocular neuropático.....	24
5.3- Sistema endocannabinoide ocular.....	26
5.4- Utilización de cannabinoides para el dolor ocular neuropático.....	27
5.5- Compuestos farmacológicos y vías de administración.....	28
6- DISCUSIÓN.....	30
7- CONCLUSIONES.....	32
8- BIBLIOGRAFÍA.....	34

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- AEA: N-Araquidoniletanolamina o Anandamida.
- BES: Burning Eye Syndrome.
- CBD: Cannabidiol.
- DELP: Dry Eyed-Like Pain.
- DGM: Disfunción de la Glándula de Meibomio.
- GABA: Ácido gamma-aminobutírico.
- GT: Ganglio Trigeminal.
- HCE: Hiperalgnesia Corneal Evaporativa.
- IASP: International Association for the Study of Pain.
- LASIK: Laser Assisted in Situ Keratomileusis
- NPH: Neuralgia Post Herpética
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- SEC: Sistema Endocannabinoide Ocular.
- SNC: Sistema Nervioso Central.
- SOS: Síndrome de Ojo seco.
- THC: Tetrahidrocannabinol.
- 2-AG: 2-Araquidonilglicerol.

1- INTRODUCCIÓN

1.1- Definición y clasificación del dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP en inglés) define el dolor como "una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial".¹

La percepción del dolor es posible gracias a un sistema neuronal sensitivo formado en parte por los nociceptores y unas vías nerviosas aferentes que responden a estímulos nociceptivos tisulares.²

El dolor puede clasificarse de diferentes formas: ²

- Atendiendo a su duración: puede ser agudo (remite cuando la lesión o estímulo que lo provocó desaparece. Su duración es menor de tres meses) o crónico (ilimitado en el tiempo, permanece aun cuando la causa que lo originó desaparece o cuando ya no cumple su función defensiva. Duración superior a los 3 meses).
- Según su patogenia: puede ser neuropático (producido por un estímulo o lesión directa de las fibras nerviosas. Se describe como un dolor punzante y/o quemante y suele acompañarse de parestesias, hiperestésias y alodinia. Este tipo de dolor es objeto de nuestro estudio y por ello se describirá en profundidad más adelante) o nociceptivo (el más frecuente, se trata de la respuesta neurológica normal al estímulo doloroso. A su vez, puede ser somático superficial si es desencadenado por el estímulo de nociceptores de piel y mucosas, somático profundo si lo desencadena un estímulo musculoesquelético o visceral si se produce en órganos internos).
- Según la intensidad: leve (el paciente puede realizar actividades cotidianas), moderado (el dolor interfiere con las actividades habituales y es necesario el tratamiento con opioides menores) y severo (interfiere con el descanso, precisa tratamiento con opioides mayores).
- Según la farmacología a la que responde: responde bien a los opiáceos (dolor somático y visceral), parcialmente sensible a opiáceos (dolor óseo

o por compresión de nervios periféricos. Son útiles los antiinflamatorios no esteroideos, se recomienda asociar un esteroide) o poco sensibles a los opiáceos (dolor neuropático, por espasmo muscular o destrucción de nervios periféricos. Responde a antidepresivos y anticonvulsivantes).

- Según factores pronósticos para su control. El dolor de fácil control es el que responde bien a la Escalera Analgésica de la OMS (Figura 1).

Escala analgésica de la O.M.S.			
			Escalón IV
Escalón I	Escalón II	Escalón III	
Analgésicos no opioides ± Coanalgésicos	Opioides débiles ± Coanalgésicos	Opioides potentes ± Coanalgésicos Escalón I	Métodos Invasivos ± Coanalgésicos
-----	Escalón I	-----	
Paracetamol AINE Metamizol	- Codeína Tramadol	-- Morfina Oxicodona Fentanilo Metadona Buprenorfina	

Figura 1. Escala analgésica de la OMS.²

Sin embargo, en otras ocasiones el dolor es más complejo o difícil de tratar y no responde bien a la estrategia analgésica habitual. En estos casos, puede utilizarse la escala “*Edmonton Staging System*” (Tabla 1), muy usada para el pronóstico del dolor en pacientes oncológicos y que divide el dolor en dos estadios (I, buen pronóstico y II, mal pronóstico).

Edmonton Staging System	
Estadio I (Buen pronóstico)	Estadio II (Mal pronóstico)
Dolor visceral, óseo o de partes blandas. Dolor no irruptivo. No existencia de distrés emocional. Escala lenta de opioides. No antecedentes de enolismo y/o adicción a drogas.	Dolor neuropático, mixto (dolor tenesmoide rectal, dolor vesical) o de causa desconocida. Dolor irruptivo. Existencia de distrés emocional. Incremento rápido de la dosis de opioides. Antecedentes de enolismo y/o adicción a drogas.

Tabla 1. *Edmonton Staging System*.²

1.2- Dolor neuropático

Según la IASP, el dolor neuropático es "el causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial".¹

El dolor neuropático se distingue como periférico, originado por daño al nervio periférico, plexo, ganglio de la raíz dorsal o de la propia raíz; o central, originado por daño al cerebro o médula espinal, y tiende a ser crónico.

Este tipo de dolor supone un problema epidemiológico importante y un desafío terapéutico, ya que a pesar de su significado clínico y los costes asociados a su manejo, aún no existe una clasificación sistemática del dolor neuropático.³

Dado que la sensibilidad del sistema nociceptivo está modulada, entre otras cosas, por su activación adecuada, suele confundirse la disfunción neuropática con la neuroplasticidad fisiológica,⁴ que consiste en una estrategia para compensar los déficits funcionales tras la lesión de los nervios. El subproducto indeseado de este fenómeno da lugar a una sensibilización e hiperexcitabilidad del sistema nervioso, induciendo cambios secundarios en las neuronas de modulación del dolor de la médula espinal y el cerebro, de modo que la entrada de estímulos de las fibras mecanorreceptoras se puede percibir como dolor (alodinia). Además, este fenómeno puede manifestarse por la expansión de los campos receptivos y la propagación de la hiperexcitabilidad a otros segmentos, dando lugar a la sensibilización, la cual se cree que juega un papel importante en la génesis del dolor neuropático.⁵

Sensibilización periférica

Después de una lesión del nervio periférico se forma un neuroma en el muñón del nervio proximal, compuesto por brotes no mielinizados que crecen fuera de los axones dañados.⁶ Estos brotes axonales desarrollan actividad espontánea, excitabilidad anormal y una mayor sensibilidad (en el lugar del daño o cerca) a los estímulos químicos, térmicos y mecánicos, dando lugar a la sensibilización periférica.⁷ La sensibilización periférica se relaciona con una serie de cambios en los canales de sodio, principalmente en cuanto a distribución y disminución del umbral de excitabilidad (lo que supone mayor índice de disparo).⁶⁻⁸

Sensibilización central

La sensibilización central se entiende como una mayor eficacia sináptica establecida en las neuronas somatosensoriales del asta dorsal de la médula espinal tras intensos estímulos periféricos nocivos, lesión tisular o daño nervioso. Esta elevada actividad sináptica conduce a una reducción del umbral del dolor, una amplificación de las respuestas al mismo y una diseminación de la sensibilidad al dolor a áreas no lesionadas.⁹

Las neuronas del asta dorsal de la médula junto con las del tracto espinotalámico, representan la principal ruta nociceptiva ascendente, y su papel en los estados de dolor neuropático se ha demostrado en muchos estudios. Tras un daño nervioso y su consiguiente sensibilización periférica, las neuronas del tracto espinotalámico desarrollan mayor actividad de fondo y aumento de respuestas a impulsos aferentes (incluyendo estímulos táctiles inocuos).^{6,9,10}

Tanto los procesos periféricos como los centrales contribuyen a muchos síndromes de dolor neuropático crónico y estos diferentes mecanismos pueden explicar los síntomas y signos diferentes que experimentan los pacientes.¹¹

Por otra parte, diversas formas de lesión en el sistema nervioso periférico o central (por motivos traumáticos, tóxicos, metabólicos, etc) suponen una activación de las células inmunes,¹² liberando mediadores como las citoquinas, que producen una hipersensibilización de los nociceptores del sistema nervioso central y periférico.

La sintomatología del dolor neuropático es muy variable, incluyendo síntomas y signos sensoriales negativos (hipoestesia, anestesia) y positivos (dolor espontáneo, hiperestesia, alodinia), o síntomas y signos motores muy sutiles.

Debe distinguirse entre el dolor provocado por el estímulo y el dolor espontáneo independiente del estímulo, que puede tener diferentes mecanismos y puede ser constante o intermitente.¹³

1.3- Tratamiento actual del dolor neuropático

Generalmente, el dolor neuropático es crónico, severo y resistente a los analgésicos habituales, por lo que su gestión es compleja.

El dolor que no responde como debería al tratamiento farmacológico se conoce como "refractario". Aunque el dolor neuropático verdaderamente "refractario", tal como lo definen los expertos internacionales, es relativamente poco frecuente afectando sólo al 5% de las personas con posible dolor neuropático, se asocia con dolor severo y discapacidad relacionada con el dolor. Esto sucede a pesar de los numerosos intentos de tratamiento farmacológico, siendo evidente que hay una proporción significativa de personas con dolor persistente de tipo neuropático sin tratamiento o con un tratamiento ineficaz.¹⁴

Las recomendaciones de medicamentos de primera línea (Tabla 3) para el tratamiento del dolor neuropático se basan en los resultados positivos de ensayos controlados aleatorios múltiples, en los que se ha demostrado la eficacia de la gabapentina, el parche de lidocaína al 5%, los analgésicos opioides, el clorhidrato de tramadol y los antidepresivos tricíclicos.¹³

Medication	Beginning Dosage	Titration	Maximum Dosage	Duration of Adequate Trial
Gabapentin	100-300 mg every night or 100-300 mg 3 times daily	Increase by 100-300 mg 3 times daily every 1-7 d as tolerated	3600 mg/d (1200 mg 3 times daily); reduce if low creatinine clearance	3-8 wk for titration plus 1-2 wk at maximum tolerated dosage
5% Lidocaine patch	Maximum of 3 patches daily for a maximum of 12 h	None needed	Maximum of 3 patches daily for a maximum of 12 h	2 wk
Opioid analgesics*	5-15 mg every 4 h as needed	After 1-2 wk, convert total daily dosage to long-acting opioid analgesic and continue short-acting medication as needed	No maximum with careful titration; consider evaluation by pain specialist at dosages exceeding 120-180 mg/d	4-6 wk
Tramadol hydrochloride	50 mg once or twice daily	Increase by 50-100 mg/d in divided doses every 3-7 d as tolerated	400 mg/d (100 mg 4 times daily); in patients older than 75 y, 300 mg/d in divided doses	4 wk
Tricyclic antidepressants (eg, nortriptyline hydrochloride or desipramine hydrochloride)	10-25 mg every night	Increase by 10-25 mg/d every 3-7 d as tolerated	75-150 mg/d; if blood level of active drug and its metabolite is <100 ng/mL, continue titration with caution	6-8 wk with at least 1-2 wk at maximum tolerated dosage

Tabla 2. Medicación de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático.¹³

*Las dosis se han calculado para sulfato mórfico.

Gabapentina: Ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA en inglés) para el tratamiento de la neuralgia post herpética y la neuralgia del trigémino. Su buena tolerabilidad, seguridad y falta de interacciones farmacológicas distinguen la gabapentina de la mayoría de medicamentos orales utilizados para el tratamiento del dolor neuropático crónico.^{13,15}

Parche de lidocaína al 5%: También aprobado por la FDA para el tratamiento de la neuralgia post herpética y alodinia (apenas se han realizado ensayos para tratar otros tipos de dolores neuropáticos).^{13,16}

Analgésicos opioides: Existen analgésicos opiáceos de acción corta y larga disponibles, por lo que lo ideal es comenzar el tratamiento con un medicamento de acción corta (por ejemplo, oxicodona), para después incrementar o reducir las dosis o cambiar de fármaco en base a las respuestas al primero.¹³

Se han realizado algunos estudios en seres humanos que sugieren que el dolor neuropático crónico puede responder mal a la terapia con opioides.^{2,17}

Tramadol: Inhibidor de la recaptación de norepinefrina y serotonina. Ha demostrado beneficios en el alivio del dolor neuropático, la alodinia y una mejora de la calidad de vida en personas con dolor neuropático.¹⁷

Antidepresivos tricíclicos: Constituyen la primera categoría en demostrar efectos beneficiosos en el tratamiento del dolor neuropático en ensayos con placebos.^{13,17} Los antidepresivos tricíclicos poseen la capacidad de inhibir la recaptación presináptica de la serotonina y noradrenalina, aliviando el dolor en uno de cada 2-3 pacientes con dolor neuropático periférico.¹⁸

Otros medicamentos que pueden utilizarse como tratamientos de segunda o tercera línea incluyen otros fármacos antidepresivos y antiepilépticos, capsaicina tópica, mexiletina, etc. También se contempla la utilización de la neuroestimulación para el tratamiento del dolor neuropático.¹⁹

1.4- Dolor ocular

El dolor ocular puede definirse como una experiencia sensorial desagradable, que implica componentes emocionales y cognitivos. El dolor fisiológico resulta del daño de las terminaciones nerviosas procedentes del trigémino, que inerva la cara, globo ocular y anejos.²⁰

La córnea está innervada por las ramas del nervio nasociliar, que a su vez es una rama del nervio oftálmico (V1), una de las tres divisiones del nervio trigémino. Los haces nerviosos penetran en la córnea por la periferia, de forma radial y pierden su envoltura de mielina a 1 milímetro del limbo corneal, desde donde continúan ramificándose, giran 90° para avanzar en sentido transversal y alcanzan la superficie corneal. Estas terminaciones se sitúan entre las células del epitelio superficial corneal, en una situación vulnerable a los daños causados por la exposición ambiental.²¹

Las terminaciones nerviosas establecen sinapsis con las neuronas de segundo orden. Desde ahí, las neuronas de segundo orden se decusan y continúan por el tracto espinotalámico contralateral, estableciendo sinapsis con neuronas de tercer orden en el tálamo (Fig. 2).²²

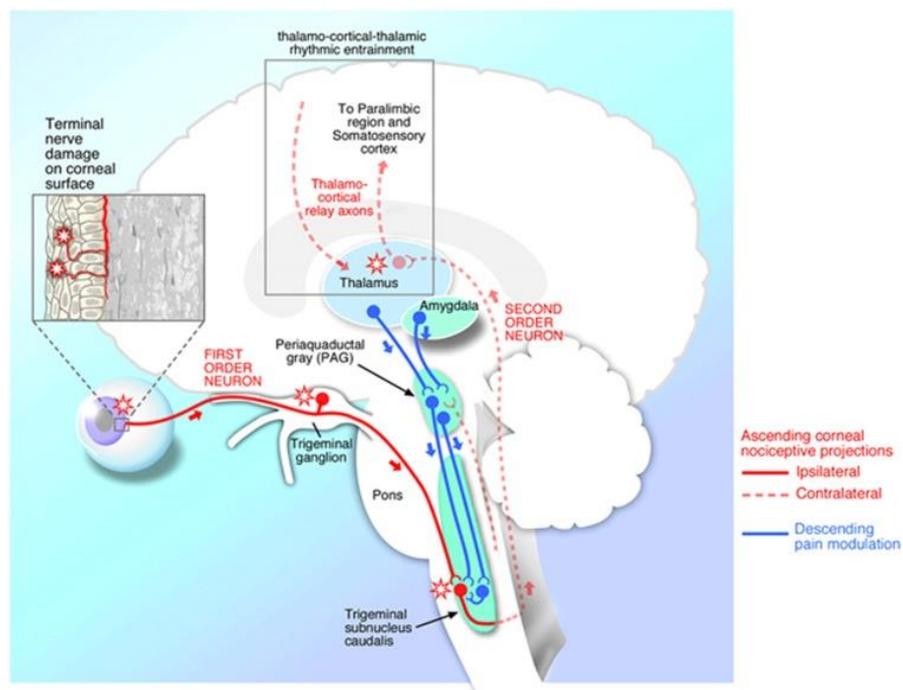


Figura 2. Esquema de la vía nociceptiva corneal.²⁰

1.5- Cannabis y cannabinoides

Cannabis sativa es una planta anual perteneciente a la familia de las moráceas. De los más de 400 compuestos químicos diferentes que se han descubierto en la planta, aproximadamente 60 de ellos poseen características comunes y se les ha identificado como pertenecientes al grupo de cannabinoides.²³

Los efectos del cannabis fueron descubiertos por primera vez en la región central de Asia, extendiéndose a la India, Asia Menor y el norte de África.²⁴

En 1964 se aisló el tetrahidrocannabinol (THC) y en los 90 se descubrieron los receptores endocannabinoides en el cerebro y su ligando endógeno natural, la anandamida.²⁵

Sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide está principalmente mediado por sus constituyentes, los cannabinoides y/o endocannabinoides, a través de la activación de receptores centrales de cannabinoides 1 (CB1, presentes en corteza cerebral, cerebelo, ganglios basales, sistema límbico, hipocampo e hipotálamo), así como receptores periféricos CB1 y CB2 (estos últimos, presentes en tejidos como el pulmonar, médula ósea, tejido linfoide, músculo liso y páncreas).^{24,26}

Los receptores CB1 se expresan principalmente en las terminales nerviosas y median la inhibición de la liberación del transmisor, mientras que los receptores CB2 se encuentran sobre todo en las células inmunitarias, siendo uno de sus roles la modulación de la liberación de citoquinas.²⁷

Tanto el receptor CB1 como el CB2 forman parte de la familia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR en inglés), constituyendo una pieza importante de un sistema de modulación regulado mediante un mecanismo de retroalimentación que controla la liberación de sustancias como la dopamina, glutamato y ácido gamma-aminobutírico (GABA) gracias a moléculas como la N-araquidoniletanolamina (AEA o Anandamida) o el 2-araquidonoilglicerol (2-AG).^{24,27}

Efectos de los cannabinoides en el ser humano y utilización farmacológica

El principal componente activo de la marihuana es Δ 9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC), que tiene varios efectos farmacológicos.²⁶

Los cannabinoides son, por lo tanto, aquellas sustancias que imitan la acción de Δ 9-THC y son capaces de activar los receptores cannabinoides:²⁷ Fenocannabinoides (como el cannabidiol, se aíslan de la planta de Cannabis sativa), endocannabinoides (ligandos endógenos de los receptores cannabinoides) y cannabinoides sintéticos (imitan los efectos terapéuticos de los cannabinoides naturales pero eliminando el efecto psicoactivo).

Se ha demostrado que los cannabinoides bloquean todos los tipos de dolor estudiados gracias a la supresión de las neuronas nociceptivas espinales y talámicas. Estas observaciones sugieren que una de las funciones naturales de los receptores cannabinoides y sus ligandos endógenos es la de regular la sensibilidad al dolor.

Además de para el alivio del dolor, existen un gran número de ensayos que proporcionan evidencia para apoyar su uso para la espasticidad, dolor neuropático crónico y náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, la caquexia, así como la estimulación del apetito en la infección por VIH / SIDA.²⁹

Los cannabinoides tienen un efecto depresor del sistema nervioso central, disminuyendo además la memoria a corto plazo, la coordinación motora, la atención selectiva y el tono muscular. Por otra parte, disminuye la percepción del dolor e incrementa la tolerancia al mismo gracias a la acción del THC sobre los receptores CB1 del sistema endocannabinoide de la materia gris central, sus propiedades antieméticas y antinauseosas están demostradas, así como el aumento del apetito (acciones mediadas también por los receptores CB1).²⁴

A nivel neuromuscular, se ha demostrado que el cannabidiol, que se une a receptores periféricos como el CB2, posee las mismas propiedades

anticonvulsivantes que el THC y un efecto similar a la fenitoína en modelos experimentales de epilepsia animal.²⁴ A todo ello se suma el efecto antiespástico que también poseen.

El principal efecto cardiovascular de los cannabinoides es la taquicardia, que aumenta el requerimiento de oxígeno por parte del miocardio, aunque en principio este efecto es leve y no patológico, y podría ser una forma de compensar otro de los efectos del cannabis: la vasodilatación, que de forma frecuente produce hipotensión ortostática.²⁴

A nivel respiratorio, el efecto más importante de los cannabinoides es la broncodilatación, debido al efecto relajante del músculo liso.

La acción más conocida de los cannabinoides sobre los ojos es la de reducir la presión intraocular, aunque el mecanismo aún no se conoce con detalle.²⁴

En cuanto al sistema inmune, se considera el cannabis como un inmunomodulador, habiéndose demostrado en estudios in vitro que la exposición a una alta concentración de THC produce una hipofunción de macrófagos, linfocitos y células NK. In vivo, sin embargo, los resultados son variables y aún no concluyentes.²⁴

2- JUSTIFICACIÓN

El dolor crónico es un trastorno que tiene un alto impacto en la calidad de vida de quien lo padece, interfiriendo de forma negativa en las actividades diarias.

Según la iniciativa '*Pain Proposal*',³⁰ en la que se elaboró un mapa del estado actual del dolor crónico en España, se estima que uno de cada seis españoles (17%) sufre dolor crónico, porcentaje algo menor que en el conjunto Europeo (19%). El dolor crónico, además de afectar al ámbito laboral, social y familiar del enfermo, supone una carga económica considerable para el sistema sanitario: Se estima que cuesta a Europa más de 300 billones de euros (1,5-3% del PIB). En España, se calcula que el coste total (directo e indirecto) que ocasiona el dolor crónico sería de aproximadamente 16.000 millones de euros anuales (2,5% del PIB).

Se considera que la prevalencia del dolor crónico de tipo neuropático es de entre un 6 y un 8%, aunque la verdadera prevalencia es difícil de calcular, ya que las formas neuropáticas de dolor de cáncer, dolor postoperatorio e incluso dolor de espalda generalmente se clasifican en base a la etiología, sin caracterizarlos como dolor causado por daño neural.³¹

No se conoce hasta el momento un tratamiento eficaz para el dolor ocular neuropático crónico, por lo que la elaboración de esta revisión trata de proporcionar una recopilación de la información reciente acerca de los tratamientos actuales.

A pesar de que los avances actuales han logrado aliviar el dolor mediante fármacos cada vez más novedosos, la utilización de elementos naturales, como los canabinoides derivados de la planta *Cannabis Sativa*, que se ha venido utilizando tradicionalmente, pueden volver a abrir una vía de tratamiento diferente a las utilizadas actualmente.

3- OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es determinar los tratamientos cannabinoides que actualmente se están utilizando con respecto al dolor ocular crónico neuropático.

Los objetivos secundarios de esta revisión son:

- 1- Determinar las principales causas de dolor ocular crónico neuropático. Identificar el tipo de dolor ocular más común y la efectividad de su diagnóstico y tratamiento actual.
- 2- Proporcionar una visión actual sobre el estado de la utilización de los cannabinoides con fines terapéuticos.
- 3- Comparar las ventajas asociadas a la utilización de derivados cannabinoides para el tratamiento del dolor ocular crónico con los resultados de los tratamientos actuales.

4- MATERIALES Y MÉTODOS

La búsqueda de información se llevó a cabo mediante los siguientes descriptores: 'Ocular pain', 'Neuropathic ocular pain', 'Ocular cannabinoids'; 'Medicinal cannabinoids', utilizando fuentes bibliográficas de demostrada fiabilidad, fundamentalmente bases de datos biomédicas, tales como PubMed, Cochrane Library, Scielo y Dialnet; siendo la mayor parte de los artículos científicos consultados pertenecientes a revistas indexadas en la base de datos PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) y Cochrane (www.cochranelibrary.com).

Los criterios de selección fueron la publicación del artículo entre los años 2000-2017, referidos a estudios realizados en humanos y que estuviesen escritos en los idiomas inglés o español.

También se ha consultado la página oficial de la *International Association for the Study of Pain* (IASP) para la obtención de términos y definiciones.

Se han consultado artículos referidos al dolor ocular crónico neuropático en la superficie ocular: principalmente centrados en el Síndrome de Ojo Seco (SOS) y alteraciones de la inervación corneal derivadas de cirugía refractiva y/o intervenciones quirúrgicas oculares.

5- RESULTADOS

Con los descriptores utilizados se encontraron un total de 324 artículos, de los cuales tras la lectura de los títulos se han seleccionado un total de 42 referencias bibliográficas que cumplieran los criterios de inclusión especificados. Tras la lectura de los resúmenes y del contenido de dichas referencias, se realizó un filtrado en el que se eliminaron 30 artículos, quedando un total de 12.

De los 12 artículos seleccionados, 8 se refieren al dolor ocular y al dolor ocular crónico neuropático, 2 al sistema endocannabinoide ocular y 2 a la utilización de los cannabinoides con fines terapéuticos y sus vías de administración.

5.1- Dolor ocular neuropático

De los 8 artículos seleccionados acerca del dolor ocular neuropático, 7 describen el SOS^{20-22,32-35} como principal causa de dolor ocular crónico neuropático, 5 se refieren a la cirugía ocular³²⁻³⁶ (especialmente refractiva) como otra causa de dolor ocular neuropático, 3 aluden a posibles complicaciones corneales producidas por el uso de lentes de contacto o infecciones^{20,22,35} y por último, 3 de ellos describen el Síndrome de Dolor Oculofacial.^{22,32,34}

Para que la córnea pueda cumplir adecuadamente su función es necesario que la película de lágrima que la recubre y protege se encuentre en condiciones óptimas. La superficie ocular es el tejido más ricamente innervado del organismo (con una densidad entre 300 y 600 veces la de la dermis),³⁴ pues dispone de una rica red de terminaciones nerviosas localizadas entre las células del epitelio corneal, aisladas del ambiente hostil por una fina capa de glucocálix, mucina y lágrima.²² Su papel principal es el de controlar, restaurar y preservar la película lagrimal induciendo el parpadeo y generando así una película lagrimal homogénea que permita una visión funcional.^{32,35} Aun así, del mismo modo que son tremendamente sensibles a los cambios, estas terminaciones son especialmente vulnerables a la exposición ambiental.^{22,32,33}

Los receptores nerviosos corneales son de varios tipos:^{20,21,34,36}

- Mecanorreceptores. Suponen aproximadamente un 20% del total de receptores. Son los conductores más rápidos y son responsables del dolor agudo que se experimenta cuando un objeto toca la córnea o la conjuntiva.
- Receptores polimodales. Representan cerca del 70% del total. Son activados por diversos estímulos: fuerzas mecánicas, calor, condiciones de pH alto o bajo, productos químicos, etc.
- Receptores del frío o termorreceptores. Comprenden aproximadamente el 10% del total. Son los de más reciente descubrimiento y responden a las disminuciones de la temperatura. La hipertonicidad y el aumento del grado de enfriamiento en la superficie corneal que ocurre cuando la película lagrimal es muy delgada llevan a la activación del sistema nociceptivo a través de los termorreceptores ('alarma de ojo seco'), que mantiene la secreción basal de lágrima. Cuando el adelgazamiento de la capa lagrimal excede unos umbrales concretos y aumenta la osmolaridad de la misma, se intensifica la actividad de estos receptores, aumentando así la secreción basal de lágrima.

Según *Rosenthal et al*,²² los estímulos nocivos capaces de desencadenar dolor corneal neuropático incluyen humos (químicos), abrasiones mecánicas, queratitis infecciosa, frío, procedimientos quirúrgicos que afecten al polo anterior (principalmente cirugía refractiva) e incluso intervenciones o alteraciones que afecten al Ganglio Trigeminal (GT) o sus vías aferentes. Sin embargo, la forma más común de hiperalgesia corneal parece ser la hipersensibilidad a la evaporación lagrimal que simula los síntomas oculares secos (Hiperálgesia Corneal Evaporativa o HCE).^{22,32}

Los estímulos nocivos para la córnea (Figura 3),²¹ ya sean de tipo mecánico, químico o térmico, procedentes del ambiente pueden dañar las células epiteliales corneales, provocando la liberación de mediadores inflamatorios y células inmunitarias que producen citoquinas. Estos elementos sensibilizan los nociceptores, dando lugar al dolor corneal neuropático.^{20-22,32-34}

Existen otras sustancias (como las resolvinas o las neuroprotectinas, derivadas de los ácidos grasos Omega 3) que favorecen la inhibición de la cascada inflamatoria y restauran la función nociceptiva normal.²¹

Factores ambientales o estímulos nocivos persistentes son los responsables de la inflamación que dará lugar a la sensibilización nociceptora (Figura 3). La sensibilización provoca una reducción de la sensibilidad a estímulos naturales, a pesar de ser la responsable de una mayor percepción de dolor espontáneo. Esto puede ser transitorio y desaparecer tras la regeneración nerviosa completa, pero en otros casos se cronifica y la trasducción alterada de las fibras nerviosas se convierte en dolor crónico neuropático.^{20,35}

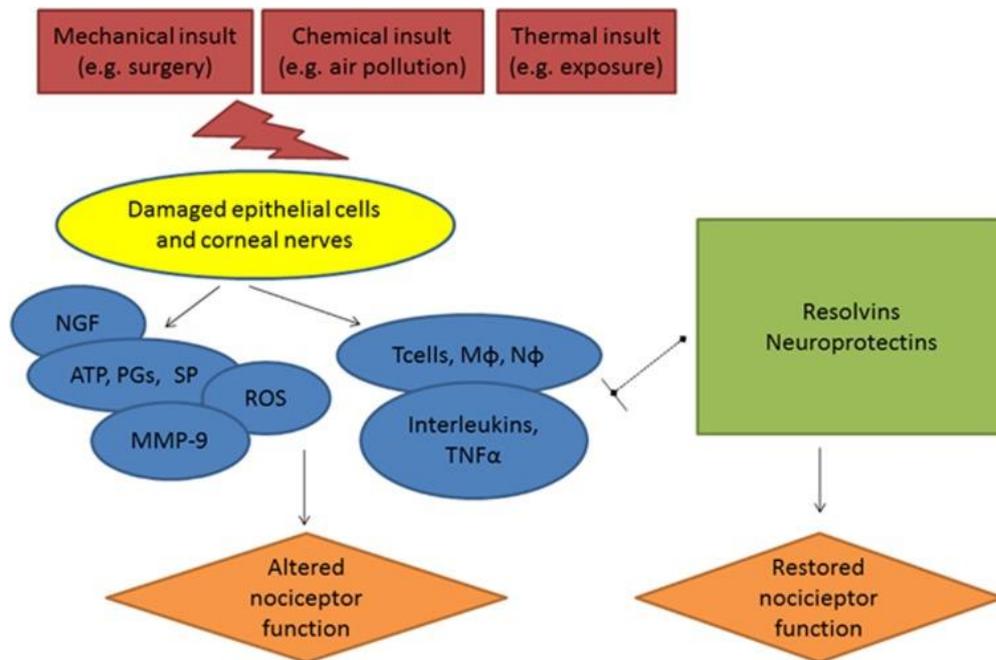


Figura 3. Esquema simplificado acerca de la relación entre estímulos nocivos ambientales, reacción inflamatoria y sensibilización nociceptora.²¹

Los descriptores del dolor corneal neuropático (DCN) más típicos referidos por los pacientes que lo padecen son sequedad, sensación de arenillas, ardor, visión borrosa, calor, pinchazos, dolor superficial / profundo, etc.^{21,22,34,35} También son propios de este tipo de dolor la hiperalgesia (respuesta dolorosa

exagerada a estímulos nocivos) y la alodinia (respuesta dolorosa a estímulos no nocivos, como la luz o el viento).³³

El diagnóstico del dolor ocular neuropático crónico es difícil de establecer, puesto que generalmente se basa en la sintomatología objetiva del paciente.^{22,34} Sin embargo, la microscopía confocal de exploración láser in vivo de fibras nerviosas corneales (Figura 4) puede ser útil en algunos casos para confirmar el diagnóstico de neuropatía corneal porque proporciona evidencia morfológica del daño nervioso y regeneración.^{21,22,34,35}

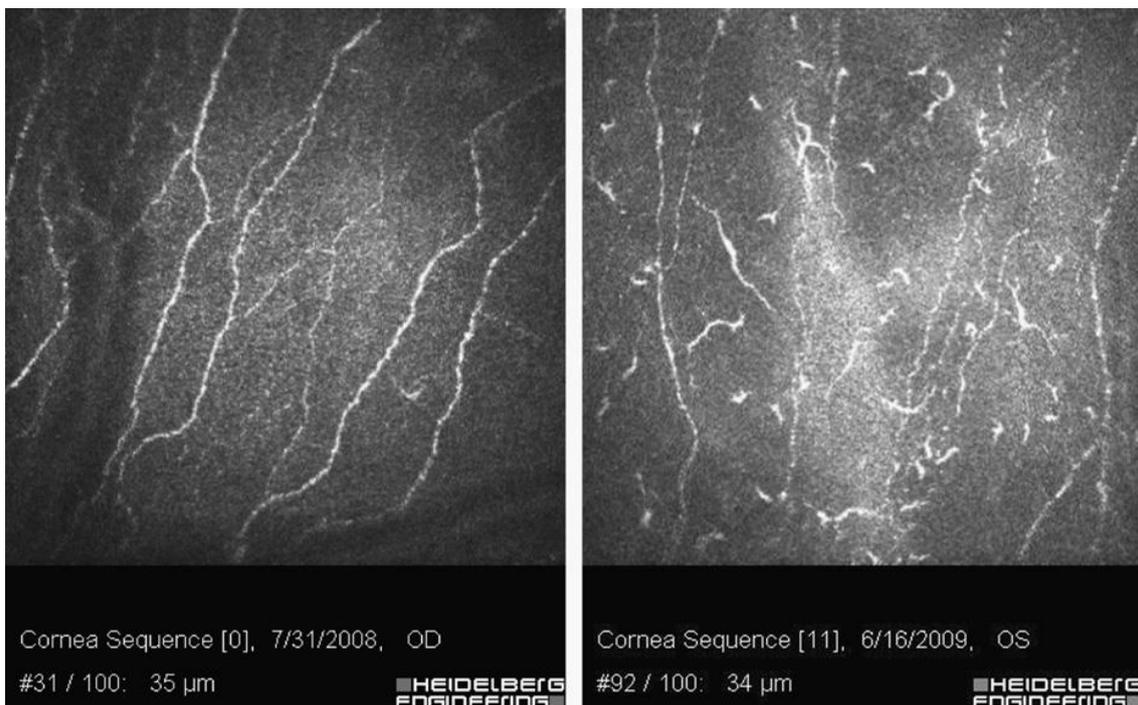


Figura 4. Imágenes obtenidas mediante microscopía confocal in vivo del plexo sub basal corneal. En la imagen de la izquierda se observa un plexo normal. En la de la derecha, de un paciente con DCN, se observan las terminaciones nerviosas con engrosamientos puntuales, pérdida de continuidad y aumento de la tortuosidad.²²

Desafortunadamente, la presencia de dolor ocular neuropático no se había reconocido hasta el momento. La forma más recurrente, por ser la que está validada actualmente, es la de evaluar el dolor ocular neuropático con el uso de cuestionarios o escalas,³³⁻³⁵ en los que muchas personas con, por ejemplo, dolor por ojo seco leve describen sus síntomas como irritantes en lugar de

dolorosos; mientras que aquellos con dolor neuropático los describen como dolorosos.³³

Así mismo, una forma de diferenciar los síntomas del ojo seco común de los asociados al dolor neuropático con sensibilización es la instilación de un anestésico tópico; si los síntomas persisten es porque tienen un origen neuropático.^{33,35} Medir la sensibilidad corneal a estímulos táctiles o fríos (aire) con un estesiómetro es otra forma de determinar la sensibilidad corneal.^{21,33}

Otra estrategia es la medición de parámetros como la osmolaridad lagrimal, la del tiempo de ruptura de la película lagrimal, la cantidad de lágrima, el funcionamiento de las glándulas de Meibomio etc; sin embargo, ninguna de estas pruebas sirve para determinar con exactitud la presencia de alteraciones en las vías nociceptivas que podrían estar causando dolor neuropático.³⁴

5.1.1- Síndrome de Ojo Seco (SOS).

El ojo seco es una enfermedad multifactorial que afecta a la lágrima y la superficie ocular, produciendo síntomas de malestar, alteración visual y la inestabilidad de la película lagrimal, todo ello acompañado de un aumento de la osmolaridad de la película lagrimal y una inflamación de la superficie ocular.^{20,21} Este trastorno también involucra a la Unidad Funcional Lagrimal, que engloba la superficie ocular, la glándula lagrimal principal y la inervación de interconexión.²¹

La prevalencia del ojo seco es difícil de calcular, pero se cree que podría estar entre el 5 y el 30% de la población de 50 o más años.²¹

Según apuntan Galor A, et al,²¹ el ojo seco podría dividirse en dos categorías principales: deficiencia acuosa y evaporativa.

La disparidad entre síntomas y signos en el llamado síndrome de ojo seco son consecuencia de la relación variable entre los niveles de sensibilización corneal y el compromiso en la producción de lágrima, dos factores que pueden evolucionar de diferente manera a lo largo del tiempo.³² Por otra parte, debe señalarse el hecho de que las córneas de personas de edad avanzada suelen tener reducida su sensibilidad táctil por poseer menor cantidad de terminaciones nerviosas mecanorreceptoras, las cuales se van perdiendo por la

erosión, cirugías, queratitis, etc.³³ Curiosamente, la disminución de esta sensibilidad táctil convive con una hiperalgesia corneal producida por la hiperreactividad de las terminaciones que aún persisten.³²

El SOS comprende una serie de síntomas que en ocasiones se asocian a la Hiperalgesia Corneal Evaporativa (HCE). La HCE es el tipo más frecuente de hiperalgesia corneal y se produce cuando, junto con una evaporación de la película lagrimal excesiva, encontramos inflamación o daño nervioso subyacente.^{22,32,33}

Es la sensibilización producida por las citoquinas proinflamatorias la que hace que aumente la sensibilidad al frío o a la osmolaridad de los receptores nerviosos corneales. Esto sugiere que el grosor y dilución de la película lagrimal requerida para mantener 'silenciada la alarma de ojo seco' puede ser cada vez más importante, llegando hasta el punto de desarrollar síntomas de ojo seco en casos en los que las glándulas lagrimales y las cantidades de lágrima permanecen intactas.³²

La diferencia entre SOS e HCE es que en esta segunda el uso de lentes esclerales, que bloquean la evaporación de la lágrima, reduce los síntomas de dolor corneal.^{22,32} Por otra parte, aquellos pacientes con alteraciones evaporativas poseen unas medidas de cantidad de lágrima generalmente más bajas que aquellos que son asintomáticos, pero no se ha logrado relacionar directamente los síntomas de ojo seco con unas cantidades de lágrima disminuidas o con alteraciones de la película lagrimal, como por ejemplo las producidas por la disfunción de las glándulas de Meibomio.^{32,33}

Rosenthal y Borsook,³² llegaron a la conclusión de que, debido a que la definición de ojo seco es a veces ambigua e incompleta, era necesario introducir un nuevo término clínico: '*Dry eyed-like pain*' (DELP), siendo este término mencionado también por *Mcmonnies CW*.³³ Definen el DELP como el único dolor corneal asociado a una evaporación excesiva de la película lagrimal, siendo especialmente sensible a los factores ambientales que la favorecen. Por ello, además de los mecanismos comúnmente asociados al dolor neuropático, los nociceptores corneales especializados convierten la

evaporación de la película lagrimal en la sensación de ojo seco. Este fenómeno se debe al aumento de la osmolaridad lagrimal producido por una hiperevaporación de la lágrima, dando lugar a la inflamación de las células del epitelio corneal.³² Otra causa de la liberación de mediadores inflamatorios serían los estímulos corneales nociceptivos repetidos, que, además, sensibilizan las terminaciones nociceptoras.²²

El incremento de la concentración de citoquinas, neutrófilos y demás elementos inflamatorios en la lágrima influye en los receptores del frío, pudiendo modificarlos hasta convertirlos en nociceptores y dando lugar a la sensibilización periférica.³² Siendo más sensibles a estímulos externos, cabe pensar que las córneas sensibilizadas serán más reactivas a zonas localizadas de hiperosmolaridad, como ocurre en áreas de ruptura de la película lagrimal (que serían asintomáticas en córneas no sensibilizadas).³²

Estudios futuros deberían confirmar la presencia de citoquinas proinflamatorias en la lágrima de pacientes con DELP que no posean lágrima hipertónica, ya que su posible fuente podría ser la neuroinflamación causada por periodos prolongados de hiperactividad nociceptora (sensibilización periférica), tal como se ha comprobado en otros tejidos.³²

También existen pacientes que padecen los síntomas del DELP crónico cuando en realidad sus lágrimas son ya no solo normales, sino muy abundantes, y esto puede deberse a que sus lágrimas son hiperevaporativas.³²

De forma análoga, *Kalangara JP* acuñó el término “*Burning Eye Syndrome*” (BES) o “Síndrome del ojo quemante”, que podría considerarse sinónimo del DELP.

5.1.2- Ojo seco asociado al uso de lentes de contacto

Las lentes de contacto y las soluciones utilizadas para el mantenimiento y la desinfección pueden actuar como estímulos mecánicos y químicos para la córnea, la conjuntiva bulbar, la conjuntiva palpebral y los bordes del párpado, convirtiéndose así en potenciales activadores de sus terminales nerviosos sensoriales.^{20,32}

Asimismo, el ojo seco asociado al uso de lentes de contacto supone la principal causa de abandono del uso de las mismas.

Hasta el momento, ciertos autores apuntan a un aumento de las citoquinas proinflamatorias y/o a la lesión de los terminales nerviosos de la superficie ocular como desencadenante de estos síntomas.^{20,32}

5.1.3- Cirugías oculares.

La queja más común de los pacientes sometidos a Keratomileusis in situ asistida por láser (LASIK) es la sequedad ocular, sufrida por más del 40% de ellos, particularmente al despertar. La reducción de la entrada sensorial como consecuencia de los nervios corneales dañados puede ayudar a explicar estos síntomas oculares, que pueden persistir durante un año o incluso más, siendo en estos últimos casos capaces de alcanzar altos niveles de intensidad y volverse permanentes.^{32,33} La interrupción quirúrgica de los nervios aferentes corneales produce hipoestesia postoperatoria temprana e inflamación neurogénica, la cual altera la unidad funcional lagrimal y produce cambios en la composición (hiperosmolaridad) y cantidad de la película lagrimal que pueden contribuir a signos y síntomas de disfunción lagrimal tanto en el posoperatorio temprano como tardío.³⁶

El síndrome de disfunción lagrimal post-LASIK u ojo seco es un término usado para describir un espectro de enfermedad que abarca enfermedad neurotrófica pasajera o persistente postoperatoria, inestabilidad lagrimal, deficiencia verdadera de lágrima acuosa y estados de dolor neuropático.

Aunque inicialmente se creyó que los síntomas post-LASIK fueron causados por la sequedad ocular, y denominados "ojo seco", ahora se entiende cada vez más que el daño del nervio corneal producido por esta cirugía se asemeja a la neuroplasticidad patológica asociada con otras formas de dolor postoperatorio persistente.^{33,34}

5.1.4- Queratopatía por Herpes Zóster.

Es un ejemplo clásico de dolor ocular neuropático asociado a una profunda hipoestesia corneal. Las lesiones producidas por esta afección pueden afectar

a las terminaciones nerviosas corneales, las cuales pueden sufrir alteraciones en su proceso de regeneración y dar lugar a neuromas hiperreactivos.³⁵

5.1.5- Síndrome de dolor Oculofacial

Este fenómeno se da en casos en los que se ha llegado a producir sensibilización central. La sensibilización central produce un estado de hiperexcitabilidad sináptica de las vías centrales que da lugar a una amplificación mantenida y a una distorsión de las señales dolorosas aferentes. El hecho de que los ojos participen en este síndrome apunta a una disfunción del núcleo trigeminal en el tronco encefálico. El dolor oculofacial es, por tanto, el dolor neuropático generado y mantenido en el circuito central del trigémino, y que puede proyectarse a los campos receptivos del resto de divisiones oftálmicas (dando lugar a dolor espontáneo proyectado en córnea o piel, perjudicando la producción de lágrima o produciendo fotofobia). Llama la atención la discordancia entre los altos niveles de intensidad de los síntomas y la escasa expresión de signos externos.^{22,32,34}

5.2- Tratamiento actual del dolor ocular neuropático

En estos pacientes, un abordaje multimodal puede ser el más beneficioso, incluyendo la protección de la superficie ocular del daño producido por factores ambientales e inflamatorios y paliando la disfunción del aparato sensorial ocular con el tratamiento del dolor neuropático.^{21,33}

El algoritmo de tratamiento recomendado para el dolor neuropático no ocular incluye, como ya se dijo, antiepilépticos (tipo Gabapentina o Pregabalina) como primera línea e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina como medicamentos de segunda línea; el uso de la carbamazepina puede ser de ayuda para tratar la neuralgia del trigémino, pudiendo llegar a proporcionar cierto alivio del dolor corneal a dosis bajas.³⁵ Las terapias combinadas pueden utilizarse en casos en los que la monoterapia proporciona sólo un alivio parcial.^{21,35}

Además, los agentes tópicos como la lidocaína o la capsaicina pueden utilizarse en terapias multimodales o en condiciones específicas como el tratamiento de la Neuralgia Post Herpética (NPH).²¹

Se ha demostrado que la gabapentina y la pregabalina, moduladores de la actividad neuronal central periférica, disminuyen el dolor postoperatorio después de la cirugía fotorrefractiva.^{21,34}

La limitación en cuanto a la aplicación de estos tratamientos a nivel ocular es que se dispone de escasos datos sobre su efectividad y que los tratamientos actuales para el SOS se centran en paliar la disfunción lagrimal.³⁴ Es necesario realizar más estudios para determinar si los neuromoduladores tópicos o de acción central pueden tener un papel en el tratamiento de los pacientes con dolor ocular neuropático de tipo ojo seco.²¹

Las lentes de contacto esclerales pueden ayudar en casos de HCE, pues evitan la evaporación excesiva de la lágrima, reduciendo así los síntomas de ojo seco. El problema que puede plantearse se da en casos de pacientes con DCN e hipersensibilidad a humos (incluyendo perfumes), puesto que estas lentes son permeables a los mismos.^{22,32,34}

Para los pacientes con ojo seco, los tratamientos generalmente se orientan a mejorar los componentes de la película lagrimal: reemplazo lagrimal, suero autólogo y oclusión puntal en los casos de deficiencia acuosa e higiene palpebral y antibióticos tópicos u orales para el ojo seco evaporativo.^{21,34}

Dado sus propiedades bioquímicas, el suero autólogo es una terapia de interés en el tratamiento de la disfunción de las vías nerviosas en el ojo seco, ya que incluye plaquetas y diversos neuromedidores (como el factor de crecimiento nervioso) que influyen positivamente en la regeneración nerviosa corneal.^{21,34} Además, una combinación de suero autólogo y esteroides tópicos a dosis bajas ha demostrado ser eficaz en la regeneración axonal tras cirugía ocular.³⁵

Kalangara JP et al defienden la importancia de la prevención primaria del dolor como estrategia para evitar la sensibilización periférica a causa de estímulos nocivos repetidos. Proponen la utilización de AINES (se han obtenido buenos resultados con diclofenaco tópico) en las etapas iniciales de dolor ocular y el

uso de opioides tópicos en pacientes sometidos a cirugía ocular, donde un porcentaje relativamente alto de pacientes puede desarrollar dolor neuropático secundario al trauma.³⁴

Por último, *Goyal S. y Hamrah P.*³⁵ mencionan la estimulación magnética transcraneal (TMS) o terapia Scrambler como tratamiento en fase de pruebas para aquellos pacientes cuyo dolor neuropático es refractario a todos los tratamientos vistos anteriormente.

5.3- Sistema endocannabinoide ocular

Los efectos oculares de los cannabinoides han sido estudiados durante las últimas décadas, encontrándose que generan una serie de acciones en el ojo: hipotensión ocular, hiperemia, modulación del dolor e inflamación ocular.^{37,38}

La evidencia sugiere que el sistema endocannabinoide (SEC) podría ser una diana terapéutica en el tratamiento de la inflamación ocular, ya que los efectos de los cannabinoides han demostrado ser beneficiosos en varios modelos animales de la misma.³⁷

La presencia del SEC varía según el tejido ocular. Así, la retina expresa muy bien los diferentes receptores y enzimas de unión a los endocannabinoides, mientras que tejidos como el cristalino están desprovistos de los mismos.³⁸

La expresión de los receptores CB1 es omnipresente en toda la estructura ocular. Existen abundantes receptores CB1 en la córnea de primates humanos y no humanos, además de otros componentes pertenecientes al SEC como la 2-AG y enzimas que metabolizan endocannabinoides (lipasa, monoacilglicerol, etc). Sin embargo, no se detectaron receptores CB2 de forma significativa en córneas no patológicas, únicamente se han detectados estos receptores mediante pruebas farmacológicas en la malla trabecular (estarían implicados, por tanto, en la dinámica del humor acuoso).^{37,38}

La activación de receptores cannabinoides, específicamente CB2, da como resultado la disminución de la migración de células inmunes (tanto en respuesta inmune innata como adaptativa), proliferación de células T, liberación

de mediadores inflamatorios y alteraciones en el flujo sanguíneo local.^{37,38} Además, los cannabinoides que actúan en los receptores CB1, pueden tener relevancia terapéutica para el daño superficial de la córnea y el dolor.³⁷

5.4- Utilización de cannabinoides para el dolor ocular neuropático

Si bien la literatura apoya la eficacia de los cannabinoides que actúan en los receptores CB1 y CB2 tanto en dolor agudo como en el crónico, los efectos de éstos en el dolor de la córnea específicamente no han sido ampliamente estudiados.^{37,38}

Los nervios corneales terminan en dos regiones diferentes de la médula: la transición trigeminal interpolaris/caudalis (Vi/Vc) y la región de la unión del subnucleus caudalis/cordón cervical superior (Vc/C1). Estimulando los nociceptores corneales se encontró que un agonista no selectivo de los receptores CB1 y CB2 redujo la actividad neuronal en Vi/Vc, pero no en Vc/C1; utilizando un agonista selectivo del receptor CB1 se observó que su activación afectó también a la actividad de las neuronas corneales que terminan en Vi/Vc y que contribuyen principalmente a funciones corneales homeostáticas y de reflejo (como el lagrimeo y el parpadeo).³⁷

El efecto hipotensor ocular de los cannabinoides ha sido el más estudiado debido a su potencial uso para el tratamiento del glaucoma.^{37,38}

También se han observado reacciones neuroprotectoras en la retina y disminución de las respuestas inflamatorias con cannabinoides que actúan en los receptores CB1.³⁷ Además, se discute el potencial de la focalización de los receptores CB1 en el dolor neuropático corneal, junto con consideraciones para investigaciones futuras y posibles limitaciones en el uso de cannabinoides para tratar la enfermedad ocular.³⁷

Otros estudios^{37,38} proporcionan evidencias de que los cannabinoides, y más específicamente los agonistas CB2, son tratamientos eficaces para la inflamación ocular, siendo tan efectivos como los antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos.

Por último, se descubrió que la activación del receptor CB1 causa también un incremento en la expresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico, el cual se asocia con la renovación de epitelio corneal mediante la inducción de la proliferación celular y la migración.³⁷

5.5- Compuestos farmacológicos y vías de administración

Existen diversos fármacos con licencia que aprovechan los efectos beneficiosos de la activación del sistema endocannabinoide.^{39,40}

Dos de los primeros en ser aprobados fueron el agonista CB1/CB2 con Δ 9-THC dronabinol (nombre comercial Marinol®) y su análogo sintético, Nabilone (Cesamet®). Se autorizó su uso hace aproximadamente 30 años para suprimir las náuseas y los vómitos producidos por la quimioterapia.³⁹

Posteriormente se aprobó el uso del dronabinol como estimulante del apetito. Otro fármaco con Δ 9-THC y cannabidiol (CBD) es Sativex®, un spray de administración oromucosa que se autorizó en Canadá en 2006 para el tratamiento del dolor neuropático en la esclerosis múltiple y como analgésico adyuvante para pacientes con cáncer avanzado. En 2010 se aprobó este mismo medicamento en Reino Unido para el tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple.³⁹

Muchos de los efectos no deseados de los agonistas de los receptores cannabinoideos son causados por la activación de los CB1 a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), donde éstos abundan, mientras que muchos de los efectos beneficiosos (alivio del dolor, reducción de la inflamación, inhibición de la proliferación de células cancerígenas, etc) se logran gracias a la activación de los receptores CB1 y CB2 (principalmente) expresados fuera del SNC. Es por ello que los agonistas selectivos de CB2 tienen una serie de aplicaciones terapéuticas. Sin embargo, ninguno de los agonistas selectivos de CB2 que se han desarrollado hasta ahora es completamente específico.³⁹

Esto plantea la necesidad de desarrollar un fármaco periféricamente restringido que active selectivamente los receptores cannabinoides que se encuentren fuera de la barrera hematoencefálica.

Dos tejidos que ofrecen la posibilidad de obtener beneficios y menos riesgo al usar un agonista CB1/CB2 son la piel y la médula espinal (vía intratecal): ambos contienen receptores CB1 y CB2 cuya activación puede producir analgesia en modelos animales de dolor agudo, inflamatorio o neuropático.³⁹

La vía de administración más conocida es la inhalada a base de cigarrillos con cannabis. Esta vía es la más rápida, puesto que la concentración plasmática máxima de cannabinoides en sangre se alcanza a los pocos minutos de su consumo, pero también tiene desventajas obvias, como los efectos secundarios inmediatos, la poca duración de los efectos y el humo, que contiene carcinógenos e irritantes.⁴⁰

La vía oral (se utiliza dronabinol, un análogo sintético del THC) es una buena alternativa, aunque su biodisponibilidad es menor que en la inhalada y variable según la formulación. Además, el metabolismo hepático de los cannabinoides hace que en este primer paso se metabolice parte del compuesto sin haber llegado al lugar de interés. Sin embargo, la lenta absorción intestinal permite alargar los efectos del fármaco.⁴⁰

En cuanto a la forma de administración, existe evidencia de que puede ser posible mejorar la relación beneficio/riesgo de un agonista del receptor cannabinoide para el manejo del dolor, como Δ 9-THC, si se administra con un segundo fármaco. Algunos ejemplos probados con éxito en modelos animales son ciertas combinaciones de agonista cannabinoide con un opioide o con un AINE.^{39,40}

6- DISCUSIÓN

Tras la revisión de los artículos seleccionados, puede determinarse que la información de que se dispone acerca del diagnóstico, sintomatología y tratamiento del dolor ocular neuropático es escasa y requiere de confirmación mediante más estudios científicos.

En cuanto a la causa del dolor ocular neuropático en el SOS, la mayor parte de los artículos revisados coinciden en que la sensibilidad al frío o al incremento de la osmolaridad se debe a la sensibilización producida como consecuencia de las citoquinas proinflamatorias que se liberan tras uno o varios estímulos nocivos. Por otra parte, Mcmonnies CW asegura que la hiperosmolaridad lagrimal es considerada como el principal mecanismo causante de inflamación en la superficie ocular y el inicio de los mecanismos compensatorios del ojo seco.

Esto supone la creación de un bucle en el que la hiperosmolaridad produciría inflamación, y ésta, a su vez, aumentaría la sensibilidad a la hiperosmolaridad. En otras causas de dolor ocular neuropático, como en intervenciones quirúrgicas, el mecanismo de producción de dicho dolor se debe a una inadecuada regeneración axonal tras la disrupción de las terminaciones nerviosas en el acto agresivo.

Respecto al tratamiento del dolor ocular crónico neuropático, en todos los artículos consultados existe acuerdo en cuanto a un tratamiento multimodal utilizando de inicio los mismos fármacos que se utilizan en el dolor neuropático no ocular. En tres artículos,³³⁻³⁵ se menciona la utilización de agentes antiinflamatorios para reducir la inflamación de la superficie ocular y tratar de frenar así la sensibilización producida por los mismos.

El uso de suero autólogo es defendido por varios autores,³³⁻³⁵ para el tratamiento del ojo seco refractario al uso de lágrimas artificiales.

Sin embargo, ninguna de las terapias encontradas aborda directamente la disfunción de la vía somatosensorial, siendo la prevención de la sensibilización nerviosa la única acción no paliativa.

La utilización de cannabinoides, ya sean naturales o sintéticos, para el tratamiento del dolor ocular crónico neuropático ha sido investigada de forma aún muy superficial. A pesar de que se ha demostrado la eficacia analgésica de los compuestos con cannabinoides,^{37,38} no se dispone aún de datos suficientes para considerar el uso de estas sustancias como un tratamiento único efectivo.⁴⁰ De hecho, suele combinarse el THC con CBD, ya que este último tiene un débil efecto agonista de los receptores cannabinoides y suaviza los efectos indeseados del THC; incluso se han estudiado terapias muy efectivas en las que los cannabinoides son adyuvantes de otros fármacos como opioides o antiinflamatorio.^{39,40}

Aunque las terapias tópicas y regionales con cannabinoides ofrecen varias ventajas para el tratamiento de la inflamación ocular y el dolor,³⁹ existen problemas a la hora de formular estos compuestos, ya que son muy lipófilos y su administración puede dar lugar a toxicidad ocular según la dosis: hipertermia, reducción de la producción de lágrimas e incluso taquifilaxis con el uso crónico.³⁷

La vía inhalada es la más rápida, pero la duración del efecto es muy reducida, mientras que la vía oral es la que parece ser más prometedora, pues a pesar de que su biodisponibilidad es menor, los efectos son más duraderos.⁴⁰

7- CONCLUSIONES

1- Las causas de dolor ocular crónico neuropático son muy variadas, siendo la principal el Síndrome de Ojo Seco, seguido por el causado por las cirugías oculares (principalmente LASIK), queratitis infecciosa, etc.

Se hace necesario el desarrollo de nuevos métodos para el diagnóstico de este tipo de dolor, puesto que los utilizados actualmente no permiten diagnosticarlo con seguridad.

El tratamiento actual del dolor ocular crónico neuropático se basa en los protocolos utilizados para el dolor neuropático en otras zonas, con la salvedad del uso de antiinflamatorios tópicos para la reducción de la inflamación corneal y la utilización del suero autólogo, rico en factores de crecimiento.

2- En la actualidad, el uso de cannabinoides con fines terapéuticos se centra en patologías o alteraciones concretas (dolor crónico canceroso, émesis, glaucoma, tratamiento del dolor en fibromialgia, etc). Existen diversos fármacos aprobados y comercializados en los que se utiliza generalmente una combinación de agonistas cannabinoides que permite un control óptimo de la dosis recibida por el paciente, evitando así efectos indeseados.

Sin embargo, pese a su demostrada eficacia, los cannabinoides se ven relegados a ser tratamientos adyuvantes en combinación con fármacos como opioides o antiinflamatorios.

3- Actualmente, la utilización de cannabinoides para el dolor ocular crónico neuropático se centra principalmente en el efecto inmunomodulador de los cannabinoides; los cuales reducen, por ejemplo, la respuesta inmunitaria que da lugar a la sensibilización periférica en casos de alteraciones corneales. El efecto analgésico se encuentra en estudio actualmente.

En este momento la investigación acerca de los efectos de la activación de los receptores cannabinoides en la córnea está todavía en sus inicios; por ello debe investigarse el SEC corneal y los efectos de los cannabinoides en modelos de enfermedad corneal que incluyan el dolor corneal ocular crónico neuropático.

El estudio del uso de cannabinoides para el dolor corneal neuropático podría abrir nuevas líneas de tratamiento que resulten eficaces en un campo en el que los tratamientos actuales no han conseguido los efectos deseados.

8- BIBLIOGRAFÍA

- 1- International Association for the Study of Pain. IASP Taxonomy. <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576#Pain> (22 de Febrero de 2017).
- 2- Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barc.)*. 2005; 28: 33-37.
- 3- Finnerup NB, Scholz J, Attal N, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Raja SN et al. Neuropathic pain needs systematic classification. *European Journal of Pain*, 2013; 17: 953–956.
- 4- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008; 70: 1630–1635.
- 5- Baron R. Mechanisms of Disease: neuropathic pain – a clinical perspective. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2006; 2: 95-106.
- 6- Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2001; 429: 23–37.
- 7- Truini A, Cruccu G. Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain. *Neurol Sci* 2006; 27(Suppl 2): 179-82.
- 8- Sommer C. Painful neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2003; 16: 623–628.
- 9- Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms?. *Trends Neurosci*. 2003; 26: 696–705.
- 10- Willis WD. Long-term potentiation in spinothalamic neurons. *Brain Res Rev*. 2002; 40: 202–214.
- 11- Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain*. 2002; 18: 343–349.
- 12- Calvo M, Dawes JM, Bennett DL. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *Lancet Neurology* 2012; 11: 629–42.
- 13- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ et al. Advances in Neuropathic Pain Diagnosis, Mechanisms, and Treatment Recommendations. *Arch Neurol*. 2003; 60: 1524-1534.

- 14- Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E et al. Neuropathic pain in the community: More under-treated than refractory? *Pain*. 2013; 154: 690-699.
- 15- Serpell MG. Neuropathic Pain Study Group Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2002; 99: 557-566.
- 16- Devers A, Galer BS. Topical lidocaine patch relieves a variety of neuropathic pain conditions: an open-label study. *Clin J Pain*. 2000; 16: 205-208.
- 17- Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central pain. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1223-1232.
- 18- Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the Treatment of Neuropathic Pain. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2005; 96: 399–409.
- 19- O'Connor AB, Alec B, Dworkin RH et al. Treatment of Neuropathic Pain: An Overview of Recent Guidelines. *The American Journal of Medicine*, 2009; 10: 22 - S32.
- 20- Belmonte C, Acosta MC, Merayo-Llodes J, Gallar J. What causes eye pain? *Curr Ophthalmol Rep* 2015; 3: 111–121.
- 21- Galor A, Levitt RC, Felix ER, Martin ER, Sarantopoulos CD. Neuropathic ocular pain: an important yet underevaluated feature of dry eye. *Eye (Lond)* 2015; 29: 301–312.
- 22- Rosenthal P, Borsook D. The corneal pain system. Part I: The missing piece of the dry eye puzzle. *Ocul Surf* 2012; 10: 2–14.
- 23- Ramos JA, Fernández J. Cannabinoides: propiedades químicas y aspectos metabólicos. *Monografía cannabis*. 2000; 12: 41-58.
- 24- Kalant H. Medicinal use of cannabis: history and current status. *Pain Res Manage*. 2001; 6: 80–91.
- 25- Bobes J, Calafat A. De la neurobiología a la psicología del uso-abuso del cannabis. *Monografía Cannabis*. 2000; 12: 7-17.
- 26- Chiou LC, Hu SSJ, Ho YC. Targeting the cannabinoid system for pain relief? *Acta Anaesthesiol. Taiwan*. 2013; 51: 161–170.

- 27- Pertwee RG. Inverse agonism and neutral antagonism at cannabinoid CB1 receptors. *Life Sci.* 2005; 76: 1307-1324.
- 28- Walker JM, Strangman NM, Huang SM. Cannabinoids and pain. *Res Manage Summer.* 2001; 6:74-79.
- 29- Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Assoc.* 2015; 313: 2456-2473.
- 30- Torralba A, Miquel A, Darba J. Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa "Pain Proposal". *Rev. Soc. Esp. Dolor.* http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462014000100003&lng=es. (13 de Abril de 2017).
- 31- Smith BH, Torrance N. Epidemiology of Neuropathic Pain and Its Impact on Quality of Life. *Curr Pain Headache Rep.* 2012; 16: 191.
- 32- Rosenthal P, Borsook D. Ocular neuropathic pain. *The British Journal of Ophthalmology.* 2016; 100: 128-134.
- 33- Mcmonnies CW. The potential role of neuropathic mechanisms in dry eye syndromes. *Journal of Optometry.* 2017; 10: 5-13.
- 34- Kalangara JP, Galor A, Levitt RC, Felix ER, Alegret R, Sarantopoulos CD. Burning Eye Syndrome: Do neuropathic pain mechanisms underlie chronic dry eye? *Pain Med* 2015; 0: 1-10.
- 35- Goyal S, Hamrah P. Understanding neuropathic corneal pain—gaps and current therapeutic approaches. *Sem. Ophthalmol.* 2016; 31: 59–70.
- 36- Nettune GR, Pflugfelder SC. Post-LASIK tear dysfunction and dysesthesia. *The Ocular Surface.* 2010; 8: 135-145.
- 37- Toguri JT, Caldwell M, Kelly MEM. Turning Down the Thermostat: Modulating the Endocannabinoid System in Ocular Inflammation and Pain. *Frontiers in Pharmacology.* 2016; 7: 304.
- 38- Cairns EA, Toguri JT, Porter RF, Szczesniak A, Kelly MEM. Seeing over the horizon – targeting the endocannabinoid system for the treatment of ocular disease. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology.* 2016; 27: 253-65.

39- Pertwee RG. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2012; 367: 3353-3363.

40- De Vries M, Van Rijckevorsel DC, Wilder-Smith OH, van Goor H. Dronabinol and chronic pain: importance of mechanistic considerations. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15: 1525-34.