



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO

**INERVACIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR:
IMPLICACIONES EN SALUD Y ENFERMEDAD**

Presentado por Álvaro del Río Diez

Tutelado por: Dra. Laura García Posadas

Tipo de TFG: Revisión Investigación

En Valladolid, a 22 de mayo de 2019

ÍNDICE

RESUMEN	Pág.3
1. INTRODUCCIÓN.....	Pág.4
2. JUSTIFICACIÓN	Pág.5
3. OBJETIVOS	Pág.5
4. METODOLOGÍA.....	Pág.5
5. RESULTADOS	Pág.6
5.1 Inervación de la superficie ocular	Pág.6
5.2 Tipo de fibras nerviosas	Pág.10
5.3 Sensaciones oculares	Pág.12
5.3.1 Dolor corneal	Pág.12
5.4 Homeostasis y reparación corneal	Pág.13
5.5 Inervación de la superficie ocular en diferentes patologías.....	Pág.15
5.5.1 Diabetes mellitus	Pág.15
5.5.2 Síndrome de ojo seco.....	Pág.16
5.6 Inervación de la superficie ocular en usuarios de lentes de contacto	Pág.17
6. DISCUSIÓN.....	Pág.18
7. CONCLUSIONES	Pág.19
8. REFERENCIAS.....	Pág.19

RESUMEN

La córnea es la estructura más inervada del cuerpo humano, siendo esta densa inervación la encargada de la defensa y protección de la superficie ocular frente a los agentes externos para mantener la exquisita transparencia de la córnea y puede cumplir sus funciones ópticas.

Un correcto funcionamiento de la arquitectura nerviosa corneal y del procesamiento de las sensaciones va a permitir una correcta respuesta ante los agentes externos, defendiéndonos de ellos. Cuando hay alguna alteración que afecte a la superficie ocular, la integridad de la inervación se va a ver alterada provocando en estos casos molestias o dolor, además de reducir la sensibilidad, lo que se va a traducir en la reducción de la capacidad de defensa poniendo en peligro la visión de esas personas.

1. INTRODUCCIÓN

La superficie ocular es la parte más expuesta del globo ocular, la cual permanece en contacto directo con el medio que nos rodea.⁽¹⁾ Está conformada por la córnea, la conjuntiva, el limbo y la película lagrimal que los cubre. La película lagrimal es una delgada película formada por una gran variedad de sustancias producidas por el aparato lagrimal, las glándulas sebáceas de los párpados (fundamentalmente las glándulas de Meibomio) y las células caliciformes cuya secreción está regulada por el sistema nervioso central.

La interacción conjunta de todas estas estructuras forma la unidad funcional lagrimal (UFL), la cual requiere de una perfecta regulación ya que un pequeño daño o una alteración en alguna de ellas puede romper el delicado equilibrio y poner en peligro la integridad de la superficie ocular.⁽²⁾

Las funciones de la UFL son:

- Función antibacteriana: defiende ante agentes externos
- Función nutritiva: nutre a la córnea para que pueda cumplir sus necesidades ópticas
- Función óptica: mantenimiento de una superficie ocular ópticamente perfecta
- Función mecánica: lava la superficie ocular, eliminando sustancias nocivas además de lubricarla.

Todas estas estructuras que forman la UFL están ricamente inervadas y mantienen una estrecha relación ya que están inervadas por el mismo par craneal, el V par o nervio trigémino, más en concreto por su primera rama VI o rama oftálmica.

Los estímulos nerviosos que llegan a la UFL, son recogidos y codificados por diferentes neuronas que llevan la información hacia el sistema nervioso central, donde se interpretan y se genera una respuesta motora como aumentar la secreción lagrimal y cerrar los párpados entre otros. Todas estas respuestas están encaminadas a la protección de la transparencia corneal.

Si estos estímulos son puntuales, provocarán un dolor intenso, pero puntual que se resolverá rápidamente. Si el daño es mayor, el dolor seguirá siendo intenso pero la resolución será más lenta, con un decremento paulatino de las molestias. El problema viene cuando el dolor se vuelve algo crónico como en determinadas enfermedades donde la sensibilidad está alterada y, además de poner en peligro la transparencia corneal, se generan grandes molestias en estos pacientes, lo que se traduce en un decremento de la calidad de vida.

2. JUSTIFICACIÓN

La inervación de la superficie ocular ha sido un tema ampliamente descrito, siendo resaltable la caracterización de la inervación corneal en los últimos años gracias a los avances en la tecnología como la microscopia confocal *in vivo* y la microscopía electrónica.

Como resultado de estos avances en la caracterización de la inervación corneal, se ha conseguido entender mejor las diferentes sensaciones oculares y en concreto el dolor corneal.

Debido a todo el conocimiento que se ha generado en los últimos años sobre este tema, se ha decidido llevar a cabo la presente revisión bibliográfica, abordando los temas relacionados con la estructura nerviosa y el procesamiento de las sensaciones corneales. Además, analizaremos qué implicaciones tienen en las personas, tanto en su estado normal de homeostasis, como cuando hay alteraciones provocadas por distintas condiciones o enfermedades y cómo repercute esto en la calidad de vida.

3. OBJETIVOS

- Realizar una revisión bibliográfica de la inervación de la superficie ocular, centrándonos fundamentalmente en la inervación corneal.
- Definir qué son las sensaciones oculares, prestando especial atención al dolor corneal y la importancia del mismo.
- Describir los cambios en la inervación corneal en diferentes enfermedades y ver cómo afecta a los pacientes que lo sufren.
- Dar a conocer las posibles alteraciones en la inervación corneal en usuarios de lentes de contacto y ver las posibles repercusiones que tiene.

4. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos que caracterizan la inervación de la superficie ocular, especialmente la córnea, así como artículos sobre la sensibilidad y dolor corneal y sobre los procesos que causan ese dolor en pacientes con distintas enfermedades y en usuarios de lentes de contacto. Para llevar a cabo la búsqueda bibliográfica me he basado en el método descrito en el artículo de McDonaldM.⁽³⁾

Para la búsqueda bibliográfica se han usado tanto las fuentes en español “google académico” y “Almena UVA”, como las fuentes en inglés “Pubmed” y “Medline”.

Las palabras clave para la búsqueda en español han sido: superficie ocular, inervación superficie ocular, inervación corneal, nervios corneales, sensaciones corneales, dolor ocular, reparación corneal, diabetes y superficie ocular, síndrome de ojo, lentes de contacto e inervación corneal.

Para las búsquedas en inglés, las palabras clave o *Key Words* fueron: *ocular surface, ocular surface innervations, corneal innervations, corneal nerves, corneal sensations, corneal pain, corneal repair, diabetes and ocular surface, dry eye disease, contact lens and corneal innervation.*

Para la realización de este trabajo de fin de grado se hizo una selección inicial de 42 publicaciones de los últimos 20 años, de los cuales 7 se descartaron por ser similares entre sí, otros 6 por no centrarse en la inervación corneal y otros 3 por centrarse en los mecanismos fisiopatológicos de las distintas enfermedades tratadas, quedándonos finalmente con 26 textos para la realización de esta revisión bibliográfica.

5. RESULTADOS

5.1 Inervación de la superficie ocular

Como ya mencionamos en la introducción, la superficie ocular está constituida por la conjuntiva, el limbo, la córnea y la película lagrimal que las recubre. Todos estos tejidos están inervados por la misma vía nerviosa, la rama oftálmica del V par craneal.

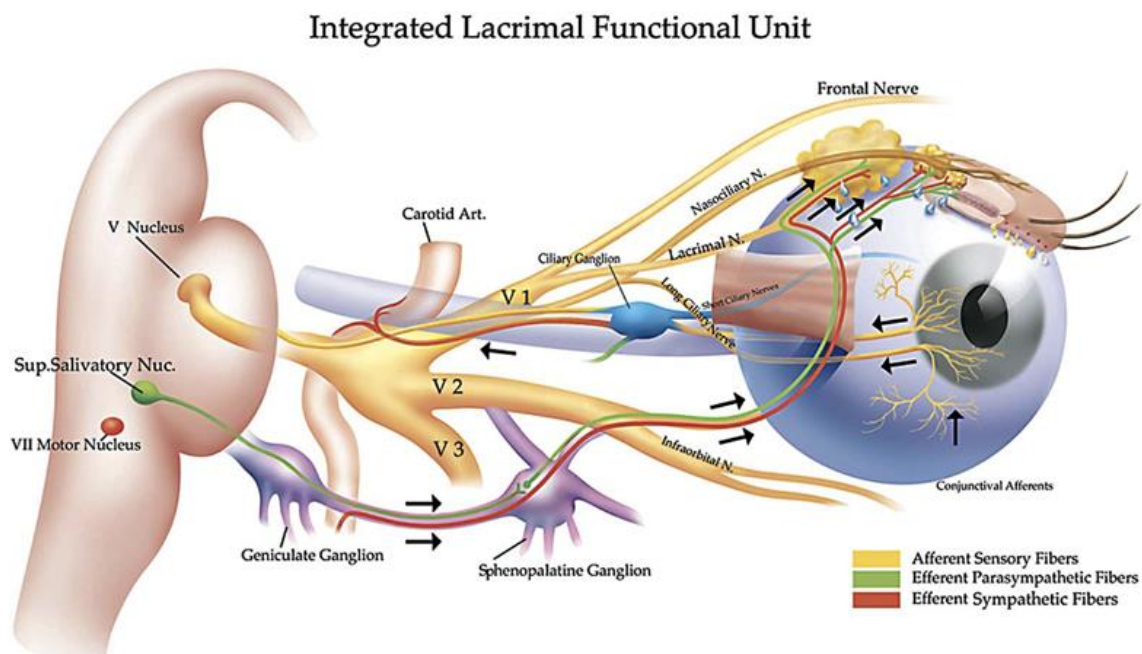


Figura 1: Representación de la inervación de la superficie ocular desde su origen en el troncoencéfalo hasta las distintas áreas de la superficie ocular que abarca. (Imagen tomada de la referencia 2).

Como podemos ver en la Figura 1 ⁽²⁾, el V par nace en el troncoencéfalo y presenta tres ramas diferenciadas que mandan la información recibida de estímulos sensoriales hacia el sistema nervioso central. Estas ramas, son la rama oftálmica V1, la rama maxilar V2 y la rama mandibular V3. De estas tres ramas, nos centraremos en la rama oftálmica ya que es en la que reside la mayor parte de la inervación que llega a la superficie ocular.

La rama oftálmica se ramifica para llevar las fibras a todas las áreas que comprenden la parte anterior del ojo.^(2,4,5) Entre esas ramificaciones se encuentran:

- El nervio frontal que inerva parte de la conjuntiva y que se divide en el nervio supraorbitario (inerva parte del párpado superior y conjuntiva superior) y en el nervio supratrocLEAR (inerva parte del párpado superior).
- El nervio lagrimal que inerva las glándulas lagrimales y también a parte del párpado superior.
- El nervio nasociliar del cual parten las ramas ciliares cortas y largas entre otras, siendo esta última la que lleva la mayor parte de la inervación a la córnea y el limbo.

Aparte de la rama oftálmica, la rama maxilar también interviene en pequeña medida a la inervación de la superficie ocular, ya que es la encargada de inervar la parte inferior de la conjuntiva. Respecto a las fibras de la conjuntiva, son fibras de pequeño tamaño tanto mielinizadas como sin mielinizar cuyas terminaciones nerviosas están generalmente ubicadas alrededor de los vasos sanguíneos del estroma conjuntival y en menor medida alrededor de las glándulas de Meibomio y de los folículos linfáticos.⁽⁶⁾

Además de la vía sensorial aferente, en la UFL hay dos vías eferentes:

- La vía parasimpática que nace en el núcleo salivatorio superior y es la encargada de las respuestas involuntarias de los párpados superiores y de las glándulas lagrimales ante estímulos recogidos por las fibras aferentes
- La vía simpática que nace en el núcleo motor del VII par craneal y tiene un recorrido similar al de la vía parasimpática pero sin hacer sinapsis en el ganglio esfenopalatino, inervando también los párpados superiores y las glándulas lagrimales.

La principal rama que inerva la córnea es la rama de los nervios ciliares largos, y por ello vamos a describirla en mayor profundidad. Esta rama penetra en el globo ocular por el espacio supracoroideo y se distribuye por la totalidad de los tejidos oculares exceptuando el cristalino, el vítreo y la retina que son las únicas estructuras sin inervación del globo ocular.

Una vez que llegan al limbo los nervios ciliares largos, se forma un plexo nervioso anular alrededor del limbo y la gran mayoría de estos entran radialmente a la córnea (7-9) a la altura del estroma corneal medio (Figura 2, imagen abajo a la derecha), mientras que una pequeña parte quedan alrededor del limbo, siendo estos los encargados de la sensibilidad de las zonas próximas a la córnea periférica (9) (Figura 2, imagen abajo a la izquierda).

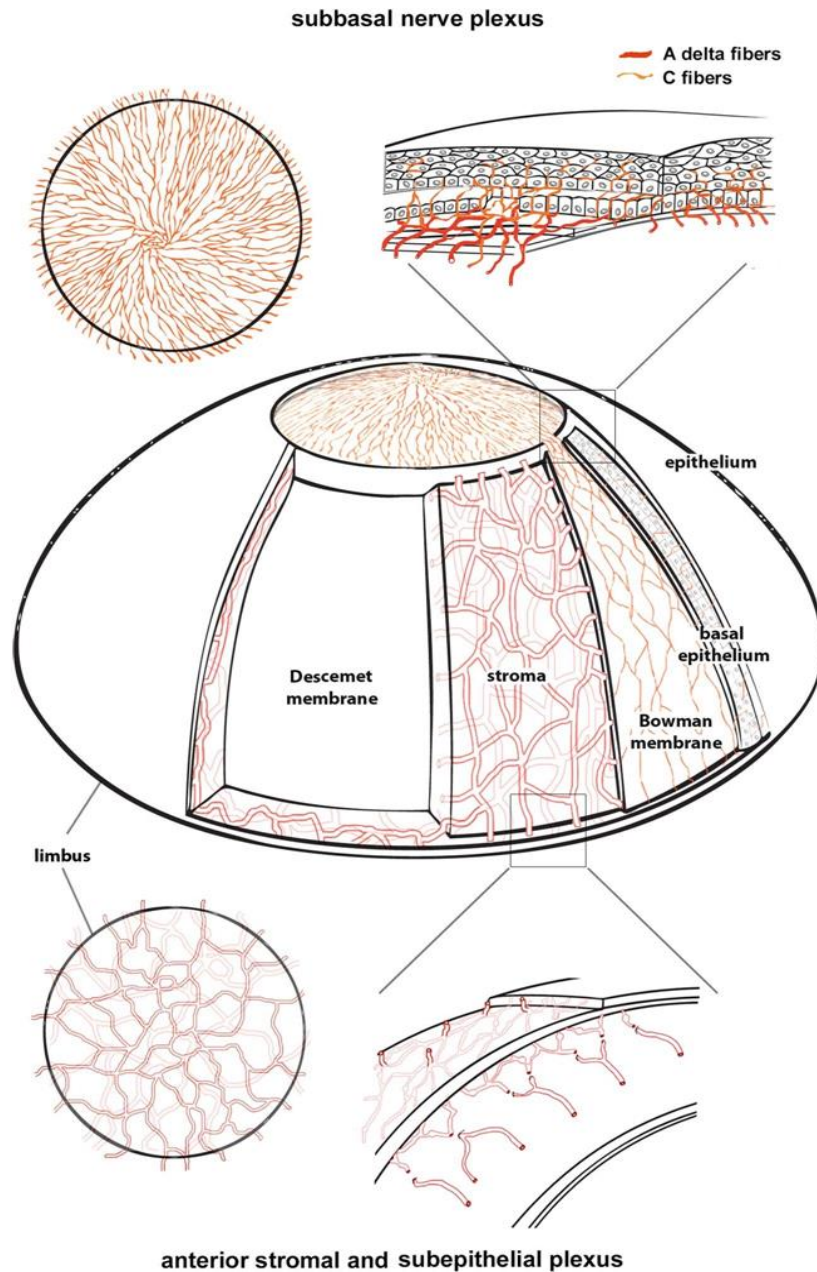


Figura 2: Representación esquemática de la entrada de los nervios a través del limbo, su distribución por el estroma corneal, la orientación de las fibras mientras cruzan la capa de Bowman y la organización de las fibras por el plexo sub-basal. (Imagen tomada de la referencia 9).

Cada rama nerviosa que entra en el estroma medio, contiene entre 900 y 1200 axones, tanto mielinizados como sin mielinizar. No obstante, al poco de entrar en el estroma, los nervios que presentan mielina la pierden para proporcionar la exquisita transparencia que presenta y necesita la córnea. Estas ramas, a medida que avanzan por el estroma se siguen dividiendo y organizando.

A medida que estas fibras van avanzando, llegan al estroma anterior, donde se cruzan con la capa de Bowman y es en este momento, donde las fibras tornan 90° hacia arriba para cruzar esta capa pasando al espacio sub-basal donde, se produce otro giro de 90° para recuperar la dirección anterior. Es en esta área es donde podemos hablar de dos tipos de fibras: las A-delta que son de gran diámetro (8-10mm), discurren por el plexo nervioso y responden a estímulos mecánicos principalmente, y las fibras C, las cuales son de un menor diámetro (5-8mm) y responden ante estímulos térmicos y químicos.⁽⁹⁾

En el espacio sub-basal del epitelio, las fibras A-delta y C continúan su camino y prosiguen organizándose (Figura 2, imagen arriba a la izquierda). Además, las fibras C, se siguen acercando al epitelio, llegando al mismo como fibras inespecíficas, las cuales no llegan a atravesar las uniones estrechas que las separarían del exterior como tal y como vemos en la Figura 2, imagen arriba a la derecha.

Para ver la organización de los nervios en condiciones normales de la forma más precisa y natural, se usa la microscopía con focal *in vivo*⁽¹⁰⁾, donde se puede caracterizar la distribución, densidad y tamaño de los nervios.

- Fijándonos en los nervios corneales sub-basales que están entre la capa de Bowman y el epitelio basal, vemos que los haces aparecen como estructuras lineales, bien definidas y de reflectividad homogénea (Figura 3, izquierda).
- Al observar el plexo nervioso subepitelial, el cual discurre entre la capa de Bowman y el estroma anterior, vemos que el plexo es escaso e irregular, de poco contraste con textura y bordes granulares (Figura 3, centro).
- Los nervios estromales están presentes en el estroma medio y anterior. Al ser observados, aparecen como líneas gruesas de alta reflectividad, orientados en varias direcciones donde se ramifican (Figura 3, derecha).

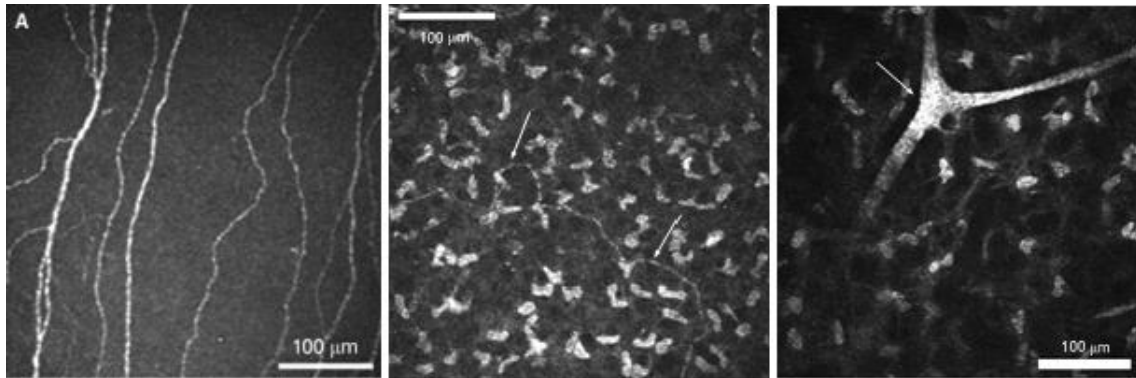


Figura 3: Imagen de los nervios corneales bajo microscopia confocal. En la imagen de la izquierda se muestra el plexo corneal sub-basal. En la imagen del medio se puede apreciar un nervio subepitelial (señalado con flechas) del estroma anterior justo después de la capa de Bowman. En la imagen de la derecha se observa un nervio estromal (señalado con una flecha) con una ramificación. (Imagen tomada de la referencia 10).

5.2 Tipo de fibras nerviosas

Las distintas fibras que llegan a la córnea se pueden clasificar de varias maneras, como por ejemplo atendiendo a su morfología, donde nos encontramos las fibras A-delta y C ⁽⁹⁾ mencionadas en el anterior apartado (apartado 5.1). Pero la forma más extendida y significativa de clasificación de las fibras es atendiendo al estímulo que las activa (Figura 4).^(11,12) Siguiendo esa clasificación tenemos:

- **Mecanorreceptores de bajo umbral**, los cuales, como su propio nombre indica tienen un bajo umbral y responden a estímulos de baja intensidad y cambios moderados de la presión intraocular.
- **Mecano-nociceptores de alto umbral**, que representan el 15-20% restante y solo responden a estímulos mecánicos de alta intensidad, es decir, estímulos lesivos. Estas fibras están finamente mielinizadas, las cuales se denominan A-delta y se encuentran por la córnea, esclera, conjuntiva y úvea. Tienen unos campos receptores que equivalen aproximadamente al 10% de la superficie ocular con un umbral de estimulación similar al de la piel humana. Es decir, que ante un estímulo leve-moderado se puede evocar una sensación de dolor en el ojo, siendo sobre la piel un ligero toque.
- **Termorreceptores del frío** que representan entre el 10-15% de las fibras totales y están ubicados por toda la superficie del globo ocular, siendo la córnea periférica y el limbo esclero-corneal las zonas donde encontramos una mayor cantidad de los mismos. Estas fibras aumentan la frecuencia de disparo frente a la disminución de la temperatura y su procesamiento central a nivel de la corteza somatosensorial es una sensación no dolorosa.

- **Nociceptores polimodales**, que tienen este nombre porque responden en el rango de intensidad moderada y en el de nocivo. Estas fibras representan las 2/3 partes restantes de las fibras y se distribuyen por la totalidad de la superficie ocular y úvea. Son fibras amielínicas (fibras C) con amplios campos receptores, equivalentes a 1/4 de la superficie ocular, por lo cual se solapan unos con otros provocando una falta de localización espacial de estos estímulos.

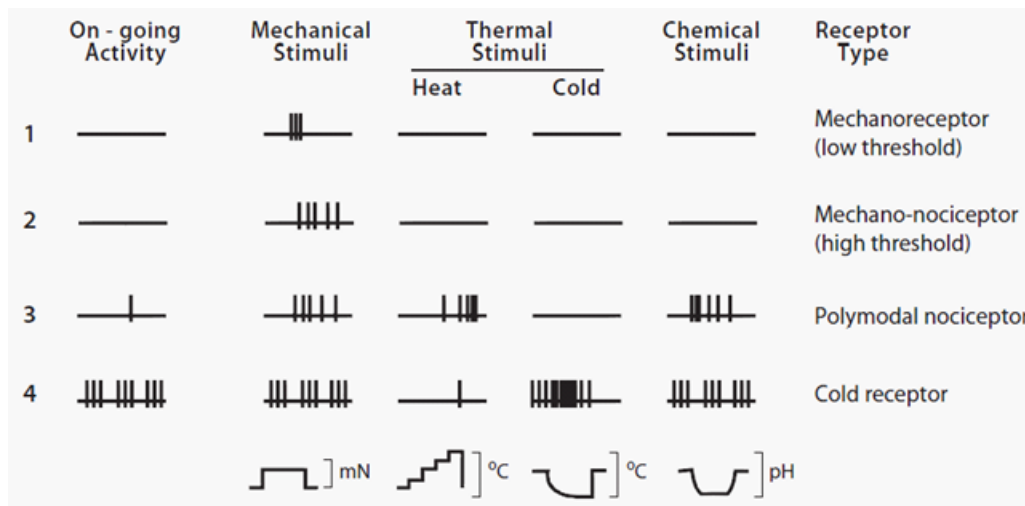


Figura 4: Representación esquemática de los impulsos nerviosos evocados por los distintos estímulos en los diferentes receptores. (Imagen tomada de la referencia 11).

Es importante destacar que los nociceptores polimodales, presentan una modificación en su respuesta tras una lesión o exposición frente a distintas sustancias nocivas durante un proceso inflamatorio. En estos casos nos encontramos con dos situaciones:

- **Sensibilización^(11,12):** En el caso en el que se disminuye el umbral de respuesta, aumentará la respuesta de la estimulación con la consiguiente aparición de disparos espontáneos. La sensibilización, es una sensación de molestia o dolor frente a un estímulo débil o ausente. Esta sensación aparece por ejemplo en casos de estímulos que se repiten como puede ser en lesiones recurrentes.
- **Habitación:** También podemos encontrarnos justo con la situación contraria, la cual es una respuesta más natural y es en la que se aprende a disminuir o suprimir la respuesta ante un estímulo neutral constante como es el caso de tener una lente de contacto todos los días en el ojo por ejemplo. Este fenómeno se denomina habitación, y es lo que comúnmente se conoce como “adaptación a las lentes de contacto tras unos cuantos días de uso”, donde se pasa de notar que tenemos un cuerpo extraño en el ojo, a no tener la percepción de tener nada.

5.3 Sensaciones de la superficie ocular

Una sensación, como indica su propia definición es “una impresión que percibe un ser vivo cuando uno de sus órganos receptores es estimulado”, que aplicada a la superficie ocular, podemos definirla como una percepción, generalmente en la córnea que provoca molestia o dolor.

Estas sensaciones, no son todas iguales, y dependen, entre otras cosas, de la localización del estímulo. Por ejemplo, no es lo mismo la sensación táctil provocada sobre la conjuntiva que la misma sensación provocada sobre la córnea la cual nos provocará dolor. También dependerá de la vía por la que se desencadene la respuesta, ya que las fibras A-delta codifican dolores más agudos y puntuales mientras que las fibras C desencadenan dolores menos intensos pero de mayor duración en el tiempo.⁽¹³⁾ Así mismo, la respuesta varía en función del tipo de fibra que se active y del estímulo desencadenante: los nociceptores mecánicos se activan por estímulos mecánicos (responden las fibras A-delta) y provocan dolores intensos, los nociceptores polimodales se activan por agentes irritantes y mecánicos (responden las fibras C) y provocan sensación de picor y escozor, y los estímulos fríos provocan sensación de sequedad ocular.⁽¹⁴⁾

5.3.1 Dolor corneal

Podemos resumir que una sensación corneal, que es sinónimo de dolor, es una sensación desagradable para aquel que lo sufre. Pero nunca debemos olvidar que el dolor es un síntoma más de que algo no está bien y que en el caso de los seres vivos, el dolor corneal es imprescindible para la supervivencia, ya que el sentido de la vista es el más básico para la supervivencia autónoma.

Esta impresión o percepción del dolor, comienza con un estímulo nocivo que llega a la córnea ⁽¹³⁻¹⁵⁾ donde se crean los primeros estímulos nerviosos que van hacia el núcleo caudal del trigémino, donde se encuentran las neuronas de segundo orden. En este área, la información se decusa en dos vías que se cruzan en su camino hacia el tálamo, siendo desde esta zona desde donde la información pasa a las neuronas de tercer grado que llevan la información a la corteza cerebral somatosensorial primaria y secundaria donde se procesan los aspectos cognitivos y afectivos de las sensaciones oculares (Figura 5).

En el núcleo caudal no toda la información pasa hacia el tálamo, ya que hay ciertas fibras que llevan información eferente para la regulación del parpadeo y de la secreción lagrimal,⁽¹⁴⁾ además de algunas fibras que llevan información a los núcleos salivatorios y motores faciales.

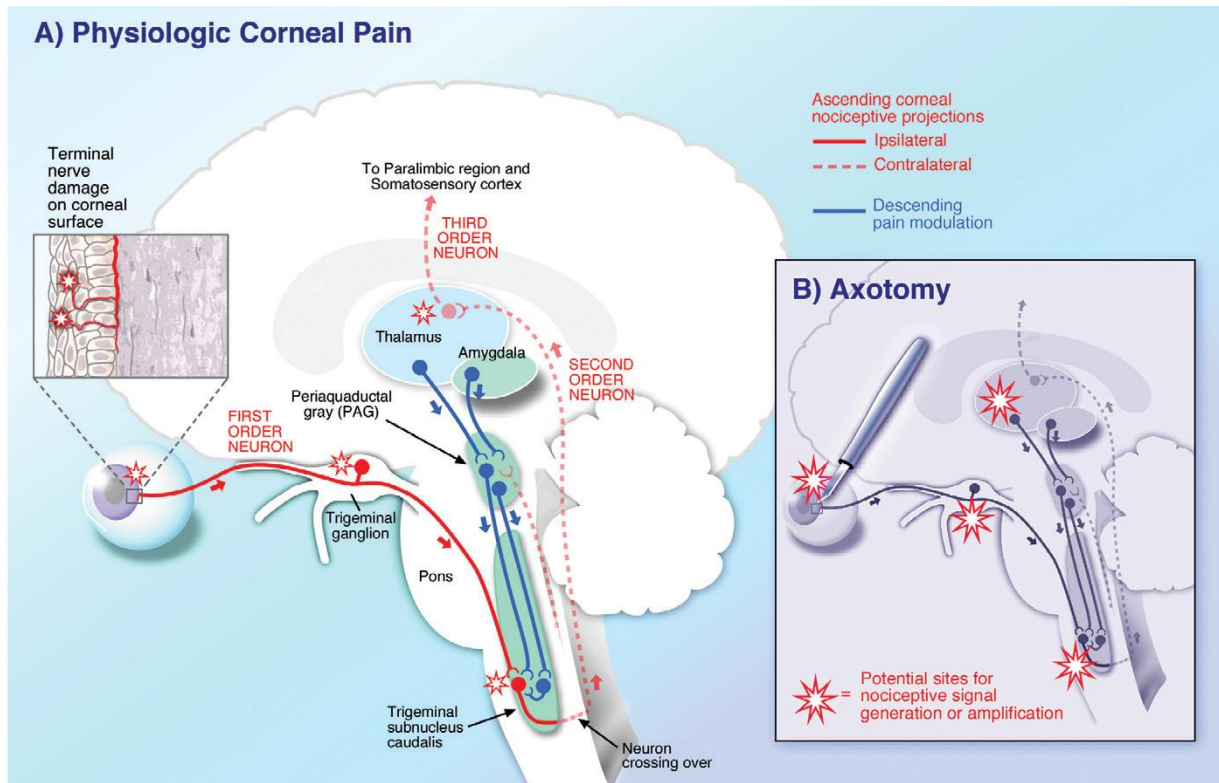


Figura 5: Representación del recorrido nervioso desde que se produce un estímulo en la córnea hasta que se procesa en el córtex. (Imagen tomada de la referencia 13).

5.4 Homeostasis y reparación corneal

La correcta regulación neural de la superficie ocular tiene un papel fundamental para el mantenimiento de un nivel lagrimal y una composición adecuada. En homeostasis, las señales que mandan la córnea y conjuntiva hacia el núcleo lagrimal son leves, lo suficiente para general una película que cubra toda la superficie.⁽¹⁶⁾

Cuando entra un cuerpo extraño, se genera un estímulo nocivo e intenso ya que está regulado por los nociceptores mecánicos. La respuesta a estas señales, además del propio dolor, se da a nivel de la glándula lagrimal es un aumento del flujo lagrimal para lavar ese cuerpo extraño y eliminarlo de la superficie ocular.

Cuando este equilibrio neurológico se ve alterado, puede contribuir a la aparición de ciertas enfermedades de la superficie ocular, como queratitis neurotróficas donde aparecen áreas locales o difusas de anestesia que ponen en peligro la integridad de la transparencia corneal.

Durante un proceso lesivo como puede ser una lesión epitelial producida por un cuerpo extraño o por ciertas enfermedades como el síndrome de ojo seco, la reparación de los nervios ocurre en dos fases, las cuales varían la forma en cómo se repara y el tiempo en función del tipo y la extensión del daño inicial.⁽⁹⁾

La primera etapa involucra a los nervios no dañados del epitelio que están alrededor de la herida, pues en la propia herida los nervios están muertos. A partir de las 16h del daño inicial, brotan los primeros nervios a partir de los axones intraepiteliales de la parte adyacente. A las 24h, estos axones han rodeado por completo la herida, estando orientados perpendicularmente a la herida para que al crecer horizontalmente, entren en la membrana basal del epitelio nuevo que se está regenerando.⁽⁹⁾

La segunda fase, es la propia reinervación que empieza a los 7 días después de la herida (aunque depende mucho del tamaño de la herida). En esta fase, se desarrollan los nuevos nervios en el plexo estromal de la zona circundante al daño, los cuales crecen y se reorganizan mientras se van dividiendo y desarrollando. Mientras esto ocurre, las terminaciones creadas en la primera fase se van degenerando, habiendo desaparecido todas alrededor de la tercera semana y, estando en la cuarta semana la reinervación de la segunda fase terminada, con unos patrones relativamente normales y con una sensibilidad alterada.⁽⁹⁾

Pero además de esta reinervación epitelial, durante una lesión corneal es necesaria la movilización de mediadores inflamatorios.⁽¹⁴⁾ Se produce una movilización de agentes químicos como ATP, adenosina, leucotrienos e histamina entre otros, pero también tenemos la liberación de neuropéptidos como la sustancia P o la neurocinina A, los cuales potencian aun en mayor medida la liberación de más mediadores inflamatorios que evocan impulsos espontánea en las terminaciones nociceptoras haciendo que disminuyan los umbrales de los estímulos con el consiguiente aumento de los impulsos nerviosos. Es decir, se produce un aumento de la excitabilidad de los receptores y la aparición de la sensibilización que ya describimos en el apartado 5.2.

Esta sensibilización aumenta la sensación de dolor además de sostenerlo en el tiempo, pudiéndolo caracterizar como una hiperalgesia “incremento mantenido de la sensibilidad al dolor” o una alodinia “percepción del dolor ante un estímulo que no está en el rango nocivo”.

Frente a un daño epitelial leve como puede ser el producido por el roce de una pestaña o el de una lente de contacto, generalmente se produce una reparación sin dejar secuelas, ya que estamos hablando de un daño mínimo en el que no se ve alterada la homeostasis corneal. Sin embargo, frente a daños mayores en los que se daña también el estroma o capas más inferiores, es cuando ocurren estos procesos de sensibilización durante la reparación.

Sin embargo, esta sensibilización no es lo peor que puede pasar, ya que frente a estos daños más severos pueden aparecer complicaciones como las queratitis neurotróficas ⁽¹⁷⁾ que se caracterizan por una disminución de la sensibilidad, todo lo contrario a la sensibilización. Es decir, se produce una disminución de la sensación de dolor incluso la desaparición del dolor en las queratitis neurotróficas más avanzadas. Estas lesiones pueden llevar a defectos epiteliales en los mejores casos y en los peores casos pueden conducir a úlceras corneales, perforaciones corneales, insuficiencia de células madre del limbo e infecciones que pueden terminar en la pérdida completa de la transparencia de la córnea.

5.5 Inervación de la superficie ocular en diferentes patologías

Como ya hemos mencionado en los anteriores apartados, la inervación de la superficie ocular se puede ver afectada bajo diversas condiciones como las lesiones epiteliales mencionadas previamente.

Además, determinadas condiciones o enfermedades que afectan a la superficie ocular, alteran la inervación y sensibilidad de la misma, haciendo que la calidad de vida de las personas que lo sufren se vea menguada.

De todas las enfermedades que afectan a la superficie ocular, vamos a hablar de dos de las que tienen una mayor prevalencia y que más repercusión tienen en la vida de los pacientes: la diabetes Mellitus y el síndrome de ojo seco. En estas patologías vamos a encontrar los parámetros normales de los nervios corneales alterados, afectando a la densidad, tortuosidad, tamaño y función entre otras cosas.

5.5.1 Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad sistémica en la cual el cuerpo no es capaz de controlar los niveles de azúcar en sangre. Es una enfermedad con una elevada prevalencia, tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo y gran parte de las personas que lo sufren desconocen que la tienen. Se estima que el 50% de diabéticos sufren neuropatía óptica asociada.⁽¹⁹⁾

En estudios con microscopía confocal *in vivo*⁽¹⁸⁾, se ha observado un número significativo menor de haces de fibras sub-basales, lo que se ha relacionado con la disminución de la sensibilidad corneal en pacientes con una neuropatía avanzada. Además de la reducción del número de fibras, también se ha visto que su longitud y el número de ramificaciones son menores y que las fibras presentes muestran una mayor tortuosidad.⁽¹⁰⁾

Estos pacientes tienen los umbrales térmicos y mecánicos elevados, a la vez que una disminución de la sensibilidad por la pérdida y alteración de las fibras nerviosas corneales. Parte de estos pacientes, también sufre de sensaciones anómalas como parestesias, hiperalgesia y alodinia, es decir, sufren de una sensibilización corneal que varía el grado de molestias dependiendo las fibras implicadas.⁽¹⁹⁾

En los estadios iniciales de la enfermedad se ven afectadas las fibras C, las no mielinizadas y con una respuesta más lenta, lo que se traduce en sensaciones parestésicas (“hormigueo corneal”). En estados más avanzados, empiezan a afectarse en mayor medida las fibras A-delta, las fibras mielinizadas que transmiten la sensación de dolor, dando respuestas como la alodinia y la hiperalgesia, es decir, dolor.

La alteración y disminución de las fibras nerviosas corneales en estos pacientes, aparte de disminuir de la sensibilidad corneal, se traduce en peligro para la integridad corneal ya que se está viendo afectados los mecanismos por los cuales el organismo nos avisa de los peligros.

5.5.2 Síndrome de ojo seco

El síndrome de ojo seco es una enfermedad inflamatoria crónica de origen multifactorial que afecta a la UFL, produciendo una lágrima disfuncional y por ello, un daño en la superficie ocular. La prevalencia es muy elevada, llegando a sufrirlo entre el 5% y el 30% de la población mayor de 50 años, especialmente las mujeres.⁽¹⁶⁾

La reducción de la secreción lagrimal y la disminución de producción de lágrima dejan al epitelio corneal expuesto al medio externo, provocando que la superficie ocular se enfríe. Esto produce un estrés corneal que se traduce en inflamación.

Esta inflamación produce una liberación de moduladores químicos, los cuales contribuyen a la activación nerviosa ya sea reduciendo el umbral de activación (sensibilización) o induciendo el aumento de la actividad nerviosa.

Los nervios, ante estos estímulos constantes de degeneración-regeneración, sufren gran estrés y se producen alteraciones en su estructura: se reduce la densidad nerviosa, aumenta la tortuosidad y se altera el patrón de las ramificaciones del plexo sub-basal.

Esta debilidad en la inervación corneal, hace que estímulos no nocivos, se conviertan en nocivos, es decir, se produce la sensibilización de los nociceptores polimodales y de los mecano nociceptores mientras que se deprime la actividad de los termorreceptores del frío.⁽⁶⁾

Esta hiperalgesia corneal, viene del propio ambiente que nos rodea, ya que generalmente estamos expuestos al aire de la calle, aires acondicionados que provocan la rotura de la débil película lagrimal de estas personas. Frente a estas situaciones, no todos los sujetos que sufren de ojo seco, tienen la misma sensibilidad. Pacientes con patrones similares, en los mismos estadios de la enfermedad muestran distintas respuestas, pudiendo algunos no percibir molestias, otros pueden notarla a veces como cuando hace mucho aire y otros presentan molestias constantes.⁽²¹⁾

Esta variedad de sensaciones se han estudiado gracias a la ayuda de cuestionarios estandarizados que se les han proporcionado a los pacientes en distintos estudios. Pero la información que se recoge en estos cuestionarios difiere mucho con los signos observados clínicamente. Es decir, los síntomas y los signos no parecen estar correlacionados entre sí,⁽⁶⁾ siendo este uno de los grandes problemas por resolver en el síndrome de ojo seco.

5.6 Inervación de la superficie ocular en usuarios de lentes de contacto

Las lentes de contacto hoy en día son indispensables para millones de personas. Sin embargo, el uso de lentes de contacto se ha asociado con una reducción de la sensibilidad corneal. Llevar una lente de contacto implica sufrir un determinado estrés mecánico que varía en función del tipo de lente de contacto, dependiendo, entre otros factores, del material, del diseño y la hidratación. Pero independientemente de estas diferencias, en la mayoría de los usuarios, lo que sucede al usar lentes de contacto es la habituación que explicamos en el apartado 5.2.

Sin embargo, sabemos que muchos usuarios sufren de incomodidad con sus lentes de contacto. Este hecho se ha asociado con la alteración de la sensibilidad corneal en los usuarios de lentes de contacto. Se han realizado diversos estudios sobre la sensibilidad corneal en usuarios de lentes de contacto blandas, analizando los distintos tipos de lentes de contacto que hay en el mercado y se ha visto que no tiene repercusión ni en la densidad, ni en la morfología, ni en la distribución de los nervios corneales.^(22,23) En todos los estudios se ha observado que el plexo sub-basal se conserva intacto. Por lo tanto estos síntomas de incomodidad y disconfort no están asociados con la alteración de la inervación corneal.

Pero esta situación, no se da en todas las lentes de contacto, habiendo grandes diferencias entre lo observado en usuarios de lentes de contacto blandas y lo que ocurre en usuarios de lentes de ortoqueratología. Esta es una técnica correctora de ametropías, generalmente miopía, donde se usa una lente de contacto rígida con un diseño especial durante la noche para remodelar el contorno corneal durante el sueño, redistribuyendo las células del epitelio corneal y por consiguiente el plexo sub-basal.⁽²⁴⁾

En el caso de miopes, en los que generalmente se adaptan estas lentes de contacto, encontramos que en la zona central donde se produce un adelgazamiento epitelial hay una reducción de la densidad de las fibras nerviosas. Esto significa que hay una reducción de la sensibilidad (hiposensibilidad corneal) y una disminución de la respuesta inmune, lo que facilita la aparición de infecciones como queratitis microbianas. Estas infecciones están favorecidas además por la disminución del número de neurotransmisores y sustancias tróficas, es decir, una reducción de la actividad mitótica del epitelio por estar adelgazado.⁽²⁵⁾

Esta situación es parecida a la que veíamos en pacientes con diabetes mellitus, o incluso peor ya que en los usuarios de ortoqueratología con esta complicación no hay dolor, se produce un moldeado en el que por la propia presión de la lente se redistribuye el epitelio. Esto provoca la redistribución del plexo nervioso, derivando en una hiposensibilidad corneal y la disminución de la resistencia inmune del epitelio. Todo ello pone en peligro a la córnea frente a diferentes infecciones, como queratitis microbianas^(25,26) que pueden acabar produciendo ceguera en cuestión de días.

6. DISCUSIÓN

Con la realización de esta revisión bibliográfica, se ha querido comparar la inervación corneal en condiciones normales de salud con la inervación corneal bajo condiciones adversas o bajo enfermedades crónicas de la superficie ocular. Se han analizado las alteraciones que estas condiciones provocan en la rica inervación corneal, con el consiguiente dolor o molestar continuo que originan y las repercusiones que pueden tener en la vida de las personas afectadas.

Para ello hemos caracterizado el plexo nervioso corneal en condiciones normales, viendo cómo se organiza, cuales son las fibras que lo integran, cómo se integran las distintas sensaciones y cómo se procesan, para poder entender mejor el dolor corneal y la importancia que tiene para protegernos ante los agentes externos que nos rodean.

Aunque siempre asociamos el dolor a algo malo, nunca debemos olvidar que es un síntoma más de que algo no va bien, y es una respuesta básica para nuestra supervivencia. El problema viene cuando esos daños son muy grandes y dejan secuelas a nivel corneal, afectando a la inervación corneal de una forma permanente y ocasionando problemas en la vida de esas personas.

También se ha caracterizado la inervación corneal frente a diferentes enfermedades que afectan a la superficie ocular, las cuales tienen un fuerte impacto psicológico pues afectan a la calidad de vida de estos pacientes. Estos pacientes sufren molestias o un dolor constante o puntual que repercute negativamente en las personas afectando a su estado anímico.

La severidad no es la misma en las diferentes enfermedades y entre las distintas personas que lo sufre, y no siempre se correlacionan los síntomas con los signos, lo cual hace que falten de entender los mecanismos que provocan estas diferencias para en un futuro poder atajarlos y mejorar la calidad de vida de estas personas.

Es importante resaltar que tanto en las dos enfermedades que hemos analizado (diabetes mellitus y síndrome de ojo seco) como en el caso de la ortoqueratología, la sensibilidad corneal se ve reducida. Es decir, cuando un agente externo nocivo llega a la superficie ocular, la respuesta estará reducida e incluso en los casos más severos será nula, lo cual implica un grave problema para la integridad de la córnea pues se reduce el estado de alerta natural que nos avisa de los peligros. Conviene remarcar que en el caso de la ortoqueratología, además de esta falta de sensibilidad, tenemos una disminución de la respuesta inmune, lo cual convierte a la córnea una diana perfecta para microorganismos. A pesar de todo, afortunadamente la prevalencia de infecciones en usuarios de lentes de ortoqueratología no es muy elevada.

Aunque durante la revisión no se ha hablado en ningún momento de tratamientos que intentan solventar las alteraciones observadas en la inervación corneal, hasta el día de hoy ninguna de las enfermedades tratadas en la discusión lo presenta, solo se han intentado aliviar los dolores con gotas artificiales. ^(6,16,17)

7. CONCLUSIONES

La inervación de la superficie ocular es un tema que se ha estudiado a fondo y se ha podido caracterizar muy bien la inervación corneal, al igual que las sensaciones, el procesamiento de las mismas y la reparación corneal en condiciones normales.

Sin embargo, en algunas situaciones patológicas estos procesos normales se ven alterados, cambia el procesamiento de las sensaciones y la normal reparación provocando cambios en las fibras nerviosas y que las respuestas se vean alteradas. En este campo aun faltan piezas por encajar para terminar de entender los mecanismos que provocan las alteraciones en la inervación observadas en condiciones patológicas.

Es importante resaltar el papel de la inervación corneal en condiciones normales ya que nos proporciona una excelente defensa para poder tener una córnea sana y funcional. Esta importancia de la inervación corneal se pone aún más en evidencia cuando está alterada por una enfermedad, ya que además de disminuir la calidad de vida de estos pacientes por los dolores, también se reduce la sensibilidad corneal frente a factores externos que pueden poner en peligro la integridad de la córnea y, con ello, de la vista.

Aún faltan piezas de encajar en este complejo puzzle para comprender los cambios que se producen en las diferentes enfermedades y porque mismos signos producen diferentes síntomas a los diferentes pacientes que sufren estas enfermedades tan prevalentes.

Teniendo todo esto en cuenta podemos concluir que la inervación de la superficie ocular es un tema muy complejo que despierta un gran interés debido a sus importantes implicaciones en salud y enfermedad. A pesar de todo lo que se sabe sobre este tema es necesario seguir investigando para comprender mejor algunas de las cuestiones que aún quedan por resolver y que podrían ayudar a los pacientes que sufren dolor corneal.

8. REFERENCIAS

1. Mejía LF, Amador-Patarroyo M; Anatomía y fisiología de la superficie ocular; En: Anaya JM, Sarmiento-Monrroy JC, García-Carrasco M; Síndrome de Sjögren. Segunda edición; Bogotá: Editorial Universidad del Rosario; 2017: Segunda Edición, Pág. 63-77.
2. Beuerman RW, Pflugfelder SC, Stern ME; The Lacrimal Functional Unit; En: Beuerman RW, Mircheff A, Pflugfelder SC, Stern ME; Dry Eye and Ocular Surface Disorders; New York: Marcel-Dekker Inc. 2004:1004:11-40.
3. McDonald M, Patel DA, Keith Ms, Snedecor SJ. Economic and Humanistic Burden of Dry Eye Disease in Europe, North America, and Asia: A Systematic Literature Review. Ocul Surf. 2016;14(2):144-167.
4. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, Knop E, Markoulli M, Ogawa Y, Perez V, Uchino Y, Zoukhri D, Sullivan DA. TFOS DEWS II pathophysiology report. Ocul Surf. 2017;15(3):438-510.
5. Velayos Jorge JL; Nervios Sensitivos. En: Velayos Jorge JL. Anatomía de la cabeza para odontólogos; Madrid: Médica Panamericana; 2007; 4ª Edición:237-242

6. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, Dartt DA, Galor A, Hamrah P, Ivanusic JJ, Jacobs DS, McNamara NA, Rosenblatt MI, Stapleton F, Wolffsohn S. TFOV DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):404-437.
7. Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervations. *Exp Eye Res.* 2010;90(4):478-492.
8. Al-Aqaba MA, Fares U, Suleman H, Lowe J, Dua HS. Architecture and distribution of human corneal nerves. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(6):784-789.
9. Lum E, Corbett MC, Murphy PJ. Corneal Sensitivity After Ocular Surgery. *Eye Contact Lens.* 2018;Epub ahead of print.
10. 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.
11. Belmonte C, Aracil A, Acosta C, Luna C, Gallar J. Nerves and Sensations from the Eye Surface. *Ocul Surf.* 2004;2(4):248-253.
12. Gallar Martínez J. Sensibilidad corneal y dolor ocular. En 21 Congreso Internacional de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica. Madrid, 2010:1-5.
13. Rosenthal P, Baran I, Jacobs DS. Corneal Pain without Stain: Is it Real?. *Ocul Surf;* 2009;7(1):28-40.
14. Belmonte C, Acosta MC, Mereyo-Lloves J, Gallar J. What Causes Eye Pain?. *Curr Ophthalmol Rep.* 2015;3(2):111-121.
15. Moulton EA, Becerra L, Rosenthal P, Borsook D. An Approach to Localizing Corneal Pain Representation in Human Primary Somatosensory Cortex. *PLoS One.* 2012;7(9):e44643.
16. Labetoulle M, Baudouin C, Calonge M, Merayo-Lloves J, Boboridis KG, Akova YA, Aragona P, Geerling G, Messmer EM, Benítez-del-Catillo J. Role of corneal nerves in ocular surface homeostasis and disease. *Acta Ophthalmol.* 2018;97(2):137-145.
17. Shaheen BS, Bakir M, Jain S. Corneal nerves in health and disease. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(3):263-285.
18. Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, Van Schie CHM, Morgan P, Efron N, Boulton AJM. Corneal confocal microscopy: anon-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetología.* 2003;46(5):683-688.
19. Obrosova IG. Diabetic Painful and Insensate Neuropathy: Pathogenesis and Potential Treatments. *Neurotherapeutics.* 2009;6(4):638-647.
20. Benítez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, Díaz-Valle D, Gegúndez JA, Fernandez C, García-Sánchez J. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(1):173-181.
21. Rosenthal P, Borsook D, The Corneal Pain System. Part I: The; Missing Piece of the Dry Eye Puzzle. *Ocul Surf.* 2012;10(1):2-14.
22. López-De la Rosa A, Arroyo-Del Arroyo C, Cañadas P, Lopez-Miguel A, Calonge M, Enríquez-De-Salamanca A, González-García MJ. Are Contact Lens Discomfort or Soft Contact Lens Material Properties Associated with Alterations in the Corneal Sub-Basal Nerve Plexus?. *Curr Eye Res.* 2017;43(4):487-492.
23. Dogru M, Ward SK, Wakamatsu T, Ibrahim O, Schnider C, Kojima T, Matsumoto Y, Ogawa J, Shimazaki J, Tsubota K. The effects of 2 week senofilcon-A hydrogel contact lens daily wear on tear functions and ocular surface health status. *Contact Lens Anterior Eye.* 2011;34(2):77-82.
24. Lum E, Golebiowski B, Swarbrick HA. Mapping the Corneal Sub-Basal Nerve Plexus in Orthokeratology Lens Wear Using in vivo Laser Scanning Confocal Microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(4):1803-1809.
25. Swarbrick HA. Orthokeratology review and update. *Clin Exp Optom.* 2006;89(3):124-143.
26. Cho P, Boost M, Cheng R. Non-compliance and microbial contamination in orthokeratology. *Optom Vis Sci.* 2009;86(11):1227-1234.