



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2020-2021
Trabajo de Fin de Grado

¿La creación de una aplicación tópica de fármacos utilizados sistémicamente en el dolor crónico ocular podría mejorar su abordaje?

María Cillero de la Fuente
Tutor/a: Eva M^a Sobas Abad

RESUMEN

Introducción: El dolor ocular crónico es uno de los dolores menos conocidos y más infravalorados en la actualidad, se trata de un dolor persistente que genera sensación de cuerpo extraño u arenilla y que no responde al tratamiento indicado. No existe ningún tratamiento específico para el dolor ocular crónico, las principales propuestas son las ya utilizadas en dolor crónico de otras partes del cuerpo.

Justificación: El manejo del dolor ocular crónico sigue siendo un reto terapéutico. Encontrar un tratamiento efectivo de administración tópica supone muchas ventajas con respecto a la administración sistémica, entre las que se encuentran la fácil aplicación, la disminución de los efectos secundarios y conseguir una actuación directa del fármaco a los nervios corneales.

Objetivo: Evaluar las evidencias científicas sobre que fármacos utilizados sistémicamente en el tratamiento del dolor ocular crónico podrían aplicarse de forma tópica para mejorar su abordaje.

Material y métodos: Revisión sistemática realizada a través de las principales bases de datos de Ciencias de la Salud. Incluye revisiones bibliográficas, estudios observacionales, estudios experimentales y ensayos clínicos realizados tanto en humanos como en animales publicados a partir del año 2011 que estudian las causas y el tratamiento del dolor ocular crónico.

Discusión y conclusiones: El dolor ocular se produce como consecuencia de la inflamación y lesión del tejido corneal asociado principalmente a enfermedades de la superficie ocular. La administración tópica de fármacos para tratar el dolor ocular crónico supone una mejora en el abordaje de esta patología, permitiendo mejorar el manejo por parte de enfermería.

PALABRAS CLAVE:

Dolor, crónico, ocular, neuropático, tratamiento, tópico

ABSTRACT

Introduction: Nowadays ocular chronic pain is one of the less known and most undervalued pain, it is a persistent burning or sharp pain that can generate foreign body sensation or grit and that does not react to the indicated treatment. There is no specific treatment for chronic ocular pain, the main proposals are those already used in chronic pain in other parts of the body.

Justification: The management of chronic ocular pain remains a therapeutic challenge in ophthalmology. Finding an effective topical treatment has many advantages regarding the systemic administration, including the ease of application, the reduction of side effects and getting the direct action of the drug on the corneal nerves.

Objective: Evaluate the scientific evidence on which drugs systemically used in the treatment of chronic ocular pain could be applied topically to improve its approach.

Material and methods: Systematic review carried out through the main Health Sciences databases. It includes bibliographic reviews, observational studies, experimental studies and clinical trials conducted in both humans and animals published from 2011 onwards that study the causes and chronic ocular pain treatment.

Discussion and conclusions: Ocular pain occurs as a consequence of inflammation and corneal tissue injury associated principally with ocular surface disease. Topical administration of drugs to treat chronic ocular pain improves its management due to the easy application and the reduced side effects. Improving the approach to this pathology would mean an improvement in nursing management.

KEY WORDS:

Pain, chronic, ocular, neuropathic, treatment, topical.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	II
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	III
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Clasificación del dolor.....	1
1.2. Dolor ocular.....	2
1.3. Inervación corneal.....	2
1.4. Distribución del plexo nervioso.....	4
1.5. Tratamiento del dolor ocular crónico.....	5
2. JUSTIFICACIÓN.....	7
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	8
4. ESQUEMA PICOT.....	8
5. HIPÓTESIS.....	8
6. OBJETIVOS.....	9
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
8. RESULTADOS.....	12
9. DISCUSIÓN.....	19
10. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	25
11. IMPLICACIONES A LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	26
12. FUTURAS LÍNICAS DE INVESTIGACIÓN.....	26
13. CONCLUSIONES.....	27
14. BIBLIOGRAFÍA.....	28

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Índice de tablas

Tabla 1. Esquema PICOT.....	8
Tabla 2. Ecuaciones de búsqueda.....	10
Tabla 3. Estudios incluidos.....	13
Tabla 4. Revisiones bibliográficas incluidas.....	18

Índice de figuras

Figura 1. Vía sensorial de la superficie ocular.....	4
Figura. 2. Distribución de los nervios en el plexo subbasal y el estroma en la córnea humana. Orientación superoinferior de los nervios en córnea central cambiando la orientación preferencial a nasal-temporal en la zona periférica.....	5
Figura 3. Diagrama de flujo.....	12

GLOSARIO ABREVIATURAS

ATC: Antidepresivos Tricíclicos

CGRP: Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina

CsA OE: Emulsión oftálmica de ciclosporina al 0,05%

DQS: Diquafosol tetrasódico tópico

ECS: Sistema endocannabinoide

EOS: Enfermedad de Ojo Seco

LDN: Naltrexona en dosis bajas

LS: Sensibilización al dolor latente

MOR: Receptores opioides mu-

NA: Noradrenalina

SNC: Sistema Nervioso Central

SP: Sustancia P

TG: Nervio trigémino (V par craneal)

TRPM8: Receptor de potencial transitorio de melastatina 8

1. INTRODUCCIÓN

La International Association for Study of Pain- Asociación Internacional para el Estudio del dolor (IASP) define el dolor como una “experiencia sensorial desagradable típicamente causada o similar a la causada por una lesión tisular real o potencial”. El dolor no siempre está asociado a la existencia de daño tisular y no depende únicamente de la actividad de las neuronas sensoriales. Se trata de una experiencia personal que está influenciada también por factores biológicos, psicológicos y sociales (1).

Clasificación del dolor

El dolor se puede clasificar según su duración en agudo o crónico. El dolor agudo tiene una duración de menos de 3 meses, presenta acción protectora y está asociado a un daño tisular, por lo que desaparece cuando dicha lesión cede. El dolor crónico se define como la prolongación del dolor durante más de 3 o 6 meses independientemente de la curación de la lesión que lo originó y está muy influenciado por factores ambientales, psicológicos y afectivos (2).

Según su origen el dolor se ha clasificado en nociceptivo o neuropático. El dolor nociceptivo se produce como respuesta a un estímulo nocivo y suele existir una relación proporcional entre su intensidad y la gravedad de la lesión. Sin embargo, el dolor neuropático se origina como consecuencia de un estímulo directo del sistema nervioso central (SNC) o una lesión de los nervios periféricos, suele ser un dolor desproporcionado al estímulo que lo ocasiona y no responde a los tratamientos analgésicos (2). El dolor crónico suele ser también de tipo neuropático (3).

La prevalencia del dolor crónico es muy elevada, afectando en Europa al 19% de la población y en España a 9 millones de personas. La incidencia es especialmente más alta en mujeres que duplican el porcentaje en comparación con los hombres (4). El dolor crónico supone un gran impacto emocional, social y laboral, afectando en gran medida a la calidad de vida de las personas. Un 50% de las personas que padecen dolor crónico acaban presentando depresión y limitación en las actividades de la vida cotidiana, favoreciendo el absentismo laboral. Además, afecta directamente a la economía de los países, en Estados Unidos se estima que

se destinan al dolor crónico aproximadamente 150 billones de dólares anuales, incluyendo los gastos en atención médica, tratamientos, incapacidades y hospitalizaciones (5).

Dolor ocular

El dolor ocular crónico es uno de los dolores menos conocidos y más infravalorados en la actualidad (6). Se trata de un dolor ocular persistente de tipo quemante, punzante o que genera sensación de cuerpo extraño u arenilla y que no responde al tratamiento indicado. Puede verse aumentado con el frío, las luces fluorescentes, etc. o irradiarse desde los ojos o las órbitas hacia diferentes regiones faciales (7).

Sus principales causas son: Enfermedad del Ojo Seco (EOS), queratopatías bullosas, traumatismos, infecciones, lesión de los nervios fáciles como por ejemplo neuralgia del nervio trigémino y algunos procesos quirúrgicos como cirugías corneales (6-7).

El dolor ocular se produce como consecuencia de una lesión tisular ocasionada por una agresión ocular, como traumatismos, cirugías, infecciones o inflamación. Esto desencadena una respuesta inflamatoria dirigida a la protección y reparación del tejido. Cuando el daño tisular es mantenido y la liberación de mediadores inflamatorios es de larga duración se produce la sensibilización periférica como resultado del daño de los nervios nociceptivos de la córnea. Este fenómeno de sensibilización está asociado a la disminución del umbral de excitabilidad y una alteración de la respuesta normal de los nociceptores. Si se dan modificaciones en neuronas de orden superior, el proceso se conoce como sensibilización central (8). Esto hace que el paciente pueda presentar dolor ante estímulos benignos (alodinia) o una respuesta exagerada ante estímulos dolorosos (hiperalgesia), que son manifestaciones clínicas del dolor neuropático. Cuando el proceso de sensibilización se vuelve irreversible es cuando se origina el dolor ocular crónico (3).

Inervación corneal

El dolor ocular se origina en la superficie ocular a través de los nociceptores corneales (3). La córnea constituye la capa transparente situada delante del iris y de la pupila (9), es uno de los tejidos más sensibles y con más inervación del cuerpo

humano con 7000 terminaciones nerviosas por milímetro cuadrado, lo que hace que sea entre 300 y 600 veces más sensible que la piel (10).

La mayor parte de la inervación, tanto corneal como de la conjuntiva bulbar, proviene de los nervios ciliares de la rama oftálmica del nervio trigémino, V par craneal (TG) (11-12). Cada córnea está inervada por las fibras provenientes del ganglio trigémino ipsilateral (13). Además, parte de la inervación corneal inferior procede de la rama maxilar (14).

La sensibilidad corneal es recogida por tres tipos diferentes de fibras nerviosas: fibras mecanosensoriales (20%), fibras nociceptivas polimodales (70%) y fibras frías (10%) (3).

Las fibras mecanosensoriales responden a estímulos mecánicos de forma rápida con un umbral de estimulación bajo (3). Son fibras de tipo A-delta (Δ - δ), que al entrar en el estroma corneal pierden su envoltura de mielina formando el plexo subepitelial. Son fibras básicas, que señalan únicamente la intensidad y no la duración del estímulo (15).

Las fibras nociceptivas polimodales responden ante temperaturas extremas, irritantes químicos y mediadores endógenos de inflamación Sustancia P (SP), Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP) (3). Están compuestas por fibras tipo C de conducción lenta (13). Son fibras amielínicas complejas, que poseen una velocidad de transmisión menor que las fibras Δ - δ e indican la intensidad y la duración del estímulo (16).

Las fibras frías actúan como fibras Δ - δ y como fibras C modificadas. Se encuentran localizadas en la córnea y limbo, así como en zonas no expuestas de la esclera y del iris. Detectan variaciones de temperatura de hasta 0,1°C y aumentan la frecuencia de disparo cuando se producen cambios en la temperatura corneal (16). Envían impulsos en reposo y cuando la temperatura baja por debajo de 33°C, además de identificar la evaporación y la ausencia de parpadeo y contribuir a la secreción basal de lágrimas (3).

La estimulación mecánica, química o térmica de las fibras nerviosas corneales activa las neuronas de segundo orden, las cuales viajan desde el complejo nuclear espinal del trigémino, se decusan y terminan en el tálamo junto a las fibras

espinotalámicas contralaterales. Las neuronas de tercer orden hacen sinapsis en el tálamo y transmiten la información a la corteza somatosensorial primaria y otras áreas corticales (12, 17).

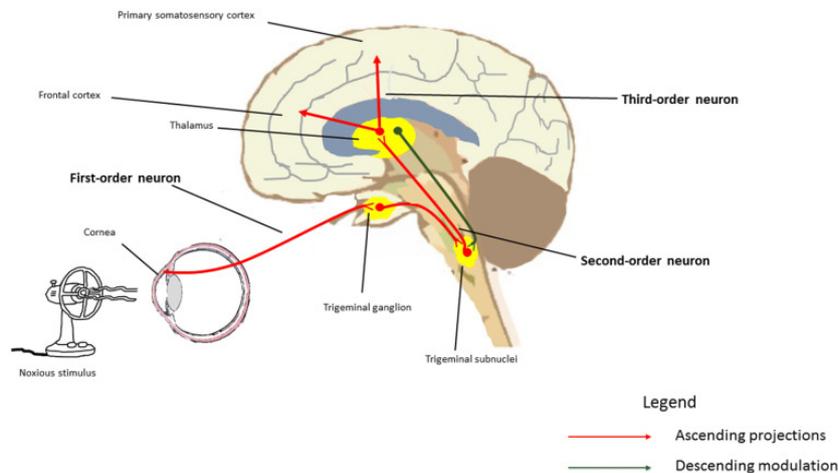


Figura 1. Vía sensorial de la superficie ocular. Tomada de: Mehra D, Cohen NK, Galor A. Ocular Surface Pain: A Narrative Review [Internet]. Vol. 9, Ophthalmology and Therapy. Adis; 2020 [cited 2021 Feb 14]. p. 1. Available from: /pmc/articles/PMC7406607/

Distribución del plexo nervioso

Los haces nerviosos entran por la periferia de la córnea de forma radial y paralela a la superficie corneal. Dentro de aproximadamente 1mm del limbo esclerocorneal, estos haces nerviosos pierden el perineuro y las vainas de mielina y se dirigen hacia el centro de la córnea únicamente rodeados por vainas de células de Schwann, permitiendo de esta manera mantener la transparencia corneal (14).

Estos nervios, penetran en la córnea a través de las capas estromales (18), localizándose fundamentalmente en el tercio anterior del estroma. Finalmente, las fibras nerviosas giran 90° y se dirigen hacia la superficie ocular atravesando la membrana de Bowman a lo largo de la zona central y periférica de la córnea. Después de penetrar la membrana de Bowman, los haces nerviosos continúan su división en varios haces de tamaño más pequeño y posteriormente cada uno de ellos gira bruscamente 90° hasta continuar de forma paralela a la superficie corneal entre la capa de Bowman y el epitelio corneal, formando el plexo nervioso subbasal (14). Las terminaciones nerviosas libres se localizan entre las células epiteliales (18).

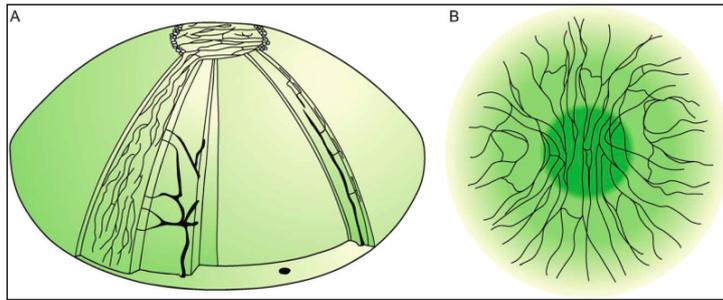


Figura 2. La figura A muestra la distribución de los nervios en el plexo subbasal y el estroma en la córnea humana. La figura B muestra la orientación superoinferior de los nervios en córnea central cambiando la orientación preferencial a nasal-temporal en la zona periférica. Tomada de: Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* 2003;76:521-542.

Tratamiento dolor ocular crónico

No existe ningún tratamiento específico para el dolor ocular crónico, las principales propuestas son las ya utilizadas en dolor crónico de otras partes del cuerpo que incluyen formas de tratamiento farmacológico y no farmacológico (19). El dolor crónico suele tener un componente neuropático por lo que es necesario un enfoque multimodal que incluya un tratamiento antineuropático del dolor. Puede resultar útil un enfoque multidisciplinario con la colaboración de oftalmólogos y especialistas en dolor (3).

El tratamiento utilizado para el manejo del dolor ocular neuropático depende del tipo de sensibilización que se presente, periférica o central. En el tratamiento de la sensibilización periférica, es decir, aquella que responde a la aplicación de anestésicos tópicos, se incluyen (8, 10):

- Lágrimas de suero autólogo como terapia neurorregenerativa. El suero contiene varios factores de crecimiento que favorecen la curación y la neurorregeneración.
- Terapias antiinflamatorias. Se pueden utilizar esteroides como fluorometolona o loteprednol para disminuir la inflamación de la superficie ocular, AINES tópicos u orales, inmunomoduladores tópicos como ciclosporina al 0,5% o lifitegrast al 5% aunque no tienen efecto inmediato y colirio de tacrolimus al 0,03% que aumenta la estabilidad de las lágrimas teniendo un efecto antiinflamatorio.

- Rehabilitación de la superficie ocular a través lágrimas artificiales que actúan como lubricante disminuyendo la hiperosmolaridad de las lágrimas y, por tanto, la hiperestimulación de los receptores corneales. Para el tratamiento de la superficie ocular también se utilizan antibióticos tópicos u orales como la doxiciclina o azitromicina indicados en caso de disfunción de la glándula de Meibomio y lentes de contacto protectoras.

Para el tratamiento de pacientes que presentan sensibilización central con síntomas de varios meses de evolución se requiere farmacoterapia sistémica para aliviar el dolor. Los fármacos de primera elección son: analgésicos sistémicos, Antidepresivos Tricíclicos (ATC) y anticonvulsivos como carbamacepina. En cuanto a los ATC se recomienda preferentemente el uso de aminas secundarias como la nortriptilina o desipramida ya que al inhibir selectivamente la recaptación de noradrenalina (NA) presentan menos efectos adversos (8, 10, 20).

En caso de que con el uso de los medicamentos de primera línea no se consiga un efecto satisfactorio se utilizan los agentes de segunda línea, la naltrexona y el tramadol. La naltrexona es un antagonista de los receptores opioides μ y κ utilizado en el tratamiento del dolor ocular crónico a bajas dosis ya que puede producir efectos secundarios entre los que se incluyen dolores de cabeza y taquicardia. El tramadol es un agonista opioide μ y un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y serotonina que proporciona alivio del dolor aunque puede generar dependencia, náuseas, vómitos, estreñimiento y sedación (8, 10, 20).

Dentro de los agentes de tercera línea de elección se encuentran la gabapentina y pregabalina, anticonvulsivos que actúan uniéndose a los canales de calcio dependientes de voltaje inhibiendo la liberación de glutamato, NA y SP. Los efectos secundarios más habituales de estos dos fármacos son: mareos, somnolencia, sequedad de boca y estreñimiento. Además, en este grupo, se incluyen los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina-Noradrenalina (IRSN) como duloxetina o velanfaxina que presentan propiedades antidepresivas y analgésicas centrales y producen algunos efectos secundarios como náuseas, sequedad bucal, cefaleas, disminución de la lívido, mareos, somnolencia o insomnio y los bloqueadores de los canales de sodio, por ejemplo, mexiletina, que está asociada con efectos secundarios similares (8, 10, 20).

2. JUSTIFICACIÓN

Debido a la importante repercusión socioeconómica el dolor es considerado un problema de salud pública siendo uno de los principales motivos de consulta médica y uso de los servicios de salud más frecuentes (21). En concreto, el dolor ocular, presenta una prevalencia creciente afectando al 5-30% de la población mayor de 50 años (22).

El manejo del dolor ocular crónico sigue siendo un reto terapéutico en oftalmología (22) puesto que requiere de un enfoque multidisciplinar para abordar de esta manera varias de las causas que producen esta afección (3).

Las diferentes formas de tratamiento del dolor neuropático no han sido suficientemente estudiadas y adaptadas al manejo del dolor ocular (3), los tratamientos disponibles carecen de eficacia y no tienen una pauta de administración definida (23). En oftalmología se están utilizando los opioides orales para el tratamiento del dolor crónico ocular, pero la actuación sistémica de estos fármacos está asociada con efectos secundarios como depresión respiratoria, náuseas, estreñimiento, hiperalgesia, adicción, tolerancia y dependencia (22). Entre las opciones de tratamiento se encuentran además algunos agentes sistémicos que actúan modificando las vías de señalización del dolor como los gabapentanoides y los antidepresivos tricíclicos. Los fármacos disponibles por vía tópica para el tratamiento del dolor ocular no están indicados para un uso prolongado por lo que no se pueden utilizar en el tratamiento del dolor ocular crónico (23).

Actualmente no existe una terapia analgésica ocular tópica disponible para tratar esta enfermedad. Encontrar un tratamiento efectivo de administración tópica para el manejo del dolor ocular crónico supone muchas ventajas con respecto a la administración sistémica. Entre las ventajas se encuentran la fácil aplicación, la disminución de los efectos secundarios al tratamiento y conseguir una actuación directa del fármaco a los nervios corneales (22).

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Para el desarrollo de esta revisión bibliográfica se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿La creación de una aplicación tópica de fármacos utilizados sistémicamente en el dolor crónico ocular podría mejorar su abordaje?.

4. ESQUEMA PICOT

La pregunta que se ha planteado para desarrollar esta revisión sigue la siguiente estructura de esquema PICOT (Tabla 1):

Tabla 1. Esquema PICOT

P (Pacientes)	Artículos sobre causas y tratamiento tanto sistémico como tópico del dolor ocular crónico
I (Intervención)	Búsqueda bibliográfica en las diferentes bases de datos de Ciencias de la Salud
C (Comparador)	Fármacos analgésicos tópicos frente a sistémicos
O (Resultado)	Se tuvieron en cuenta las siguientes variables: Variable principal: fármacos sistémicos usados para tratamiento de dolor ocular crónico Variables secundarias: causas de dolor ocular crónico, receptores corneales ante los fármacos sistémicos
T (Tiempo)	4 meses

5. HIPÓTESIS

Conseguir un tratamiento de administración tópica efectivo para el manejo del dolor ocular crónico podría suponer una mejora en el abordaje del mismo a través de los cuidados y profesionales de Enfermería.

6. OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar las evidencias científicas sobre que fármacos utilizados sistémicamente en el tratamiento del dolor ocular crónico podrían aplicarse de forma tópica para mejorar su abordaje.

Objetivos específicos

- Investigar las principales causas del dolor ocular crónico.
- Estudiar los tratamientos y medicamentos utilizados actualmente en el manejo del dolor ocular crónico.
- Definir la actuación de estos fármacos sobre los receptores de la córnea.
- Investigar si alguno de estos medicamentos se aplica o podría aplicarse de forma tópica para conseguir una mejor actuación, más rápida y con menos efectos secundarios.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Para la elaboración de este Trabajo de Fin de Grado, se ha realizado una evaluación de las evidencias científicas sobre que fármacos utilizados sistémicamente en el tratamiento del dolor ocular crónico podrían aplicarse de forma tópica para mejorar su abordaje. El diseño utilizado es una revisión sistemática realizada a través de las principales bases de datos de Ciencias de la Salud.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica llevada a cabo abarcó desde el mes de enero de 2021 hasta abril de 2021. Las bases de datos utilizadas para realizar la búsqueda han sido: Pubmed, Dialnet, Cochrane, Scopus y Science direct. Las búsquedas realizadas en Medline, Google Academy y Scielo no han sido incluidas por no presentar ningún resultado satisfactorio en relación con el tema previamente establecido.

Las palabras clave utilizadas en las diferentes búsquedas fueron: “ocular”, “chronic”, “neuropathic”, “pain”, “treatment”, “topical”, “management” y “causes”. Combinadas entre ellas con el operador booleano AND. Las ecuaciones de búsqueda introducidas en el buscador de las diferentes bases de datos utilizadas se exponen en la siguiente tabla (Tabla 2).

Tabla 2. Ecuaciones de búsqueda

PUBMED	ocular chronic pain AND treatment
SCOPUS	neuropathic ocular pain AND management
SCIENCE DIRECT	neuropathic ocular pain AND topical treatment
COCHRANE	ocular chronic pain AND causes
COCHRANE	dolor ocular crónico AND tratamiento
COCHRANE	dolor ocular crónico AND causas
DIALNET	dolor ocular crónico

Además, los filtros aplicados en cada una de las búsquedas han sido: fecha de publicación inferior a 10 años de antigüedad (a partir del 2011), idioma (inglés, español y francés) y que el acceso a cada uno de los artículos fuese gratuito o estuviese abierto a través de la Biblioteca de la Universidad de Valladolid.

Criterios de selección

Esta revisión bibliográfica incluye revisiones bibliográficas, estudios observacionales, estudios experimentales y ensayos clínicos realizados tanto en humanos como en animales publicados a partir del año 2011. Quedan incluidos dentro de la misma aquellos artículos que estudian la causas y el tratamiento tanto por vía sistémica como tópica del dolor ocular crónico incluyendo dentro de él el dolor de tipo neuropático y la Enfermedad del Ojo Seco como una de sus principales causas. Se excluyeron aquellos artículos que proponían un tratamiento para el dolor ocular durante un periodo inferior a 3 meses y cuya fecha de publicación es posterior a la fecha de finalización de la búsqueda.

Método de selección

Tras la realización de las diferentes búsquedas aplicando las palabras claves y filtros mencionados anteriormente, se procedió a la lectura del título de los diferentes artículos encontrados para descartar aquellos que no presentaban ninguna relación con el tema de este trabajo. A continuación, se llevó a cabo la lectura del resumen de los artículos seleccionados. A partir de aquí se descartaron aquellos que no se ajustaban a la búsqueda. Por último, se realizó la lectura completa de los artículos seleccionados tras la lectura del resumen descartando aquellos artículos que no se ajustaban a los criterios de inclusión establecidos.

La calidad de los artículos incluidos en esta revisión se ha valorado mediante el programa de Habilidades de Evaluación Crítica (CASP). Las habilidades de evaluación crítica permiten evaluar de forma sistemática la confiabilidad, relevancia y resultados de los artículos publicados mediante la respuesta positiva o negativa a las diferentes cuestiones planteadas en los distintos cuestionarios dirigidos a cada tipo de estudio. Solamente han sido incluidos estudios que presentan como máximo la ausencia de dos criterios establecidos.

8. RESULTADOS

Utilizando la estrategia de búsqueda y los criterios de selección mencionados en el apartado anterior, se han seleccionado un total de 15 artículos. Dentro de ellos se incluyen: 3 revisiones bibliográficas, 4 estudios experimentales con animales, 4 ensayos clínicos, un estudio piloto y 3 estudios observacionales. El proceso de selección y descarte de los estudios encontrados queda representado en el siguiente diagrama de flujo (Figura 3).

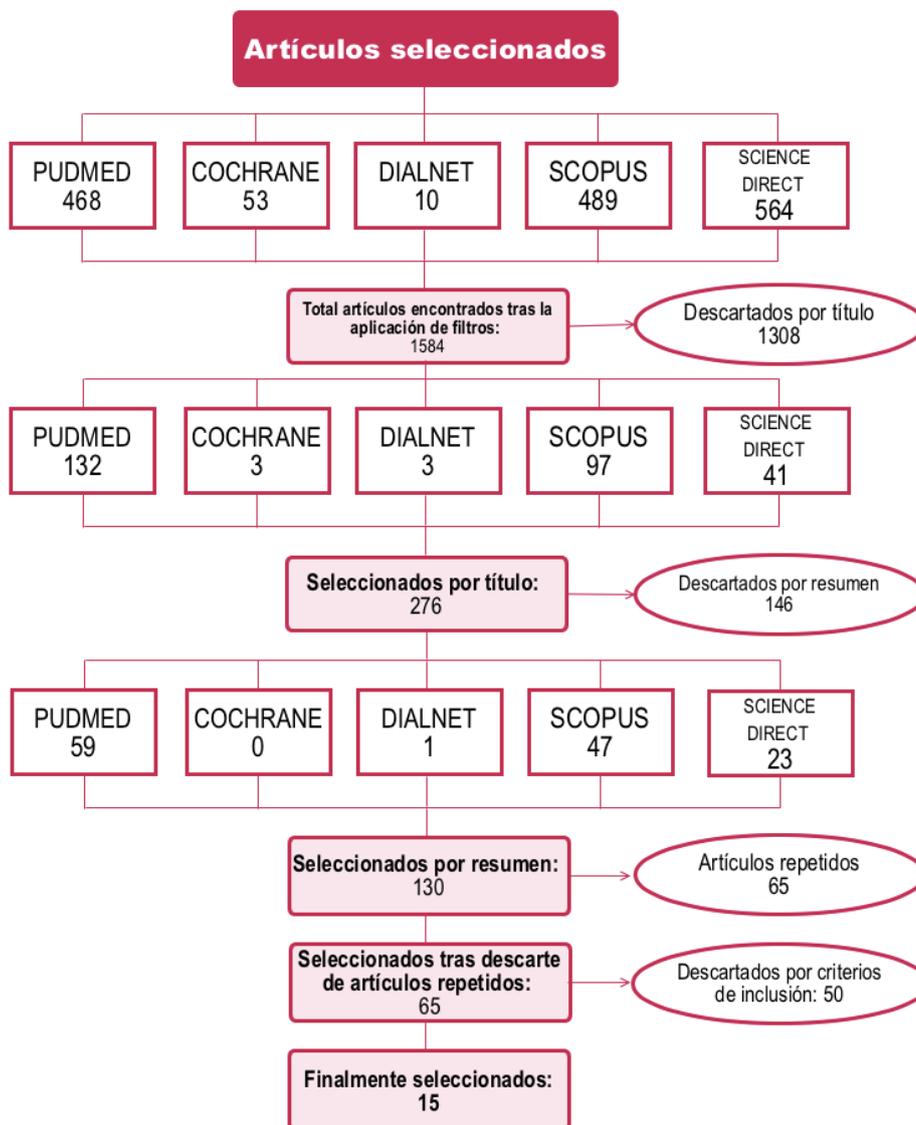


Figura 3. Diagrama de flujo

El contenido de cada uno de los estudios y revisiones incluidas en esta revisión sistemática se encuentra resumido en las siguientes tablas (Tabla 3 y 4):

Tabla 3. Estudios incluidos

Autores/año	País	Tipo de estudio	Muestra	Objetivo	Conclusiones
Joubert F, et al. (2020)	Francia	Estudio experimental con animales	Ratones C57BL/6 machos adultos de 6 semanas de edad asignados de forma aleatoria en dos grupos: control y modelo de dolor inflamatorio realizado a través de raspado del epitelio corneal	Determinar la expresión de receptores opioides mu- (MOR) en las fibras nerviosas de la córnea y las neuronas sensoriales del TG y valorar los efectos antinociceptivos y electrofisiológicos de DAMGO (D-Ala 2, N-Me-Phe 4, Gly 5-ol; encefalina), una encefalina que se une de forma selectiva a los receptores MOR.	Se confirma la expresión de MOR en las fibras nerviosas de la córnea y en el TG. Así como, una regulación positiva de la expresión de MOR en el modelo inducido de dolor corneal inflamatorio. La instilación repetida de DAMGO reduce la alodinia y dolor corneal y previene el aumento de la actividad espontánea de las fibras nerviosas ciliares asociadas con el dolor inflamatorio. Además, el efecto conseguido con la administración tópica de DAMGO se revierte tras la instilación de Naloxona, un antagonista selectivo de los opioides, por lo que estos efectos están mediados específicamente por los receptores MOR periféricos.
Chen D, et al. (2019)	China	Ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble enmascarado y controlado durante 12 semanas	240 pacientes de 18 a 65 años con EOS de moderada a severa y agudeza visual del ojo del estudio $\geq 2 / 20$	Demostrar la eficacia y seguridad de Emulsión oftálmica de ciclosporina al 0,05% (CsA OE) en pacientes con EOS moderada a grave.	El tratamiento con CsA OE presenta resultados superiores al control en todos los momentos de seguimiento y fueron consistentes con hallazgos de otros estudios. La CsA OE presenta efectos antiinflamatorios y produce una mejora significativa de los síntomas oculares tras 1 mes de tratamiento siendo esta diferencia mayor en el 3º mes. En este estudio, se demuestra que CsA OE alivia los síntomas oculares asociados con la EOS y mejora la calidad de vida. Por otro lado, no se encontró ninguna diferencia significativa entre ambos grupos en el enrojecimiento de los ojos. La CsA OE fue bien tolerada por la mayoría de los pacientes y no hubo efectos perjudiciales sobre la agudeza, la presión intraocular o los signos vitales.

Atallah RT, et al. (2019)	EE. UU	Análisis gráfico retrospectivo	168 pacientes (111 mujeres y 57 hombres) con síntomas de enfermedad crónica del ojo seco y en tratamiento con Lifitegrast al 5% durante 6 meses	Evaluar la eficacia y seguridad de la solución oftálmica Lifitegrast al 5% administrada 2 veces al día durante 6 meses para el tratamiento de la EOS moderada y grave, a través de datos retrospectivos recopilados a partir de historias clínicas.	Se observó una mejora significativa en los síntomas informados por los pacientes y en los signos clínicos evaluados (queratitis puntiforme superficial, tinción conjuntival e hiperemia) durante los 6 meses que duró el tratamiento. Fue bien tolerada por los 168 pacientes examinados, siendo los eventos adversos más frecuentes: disgeusia, visión borrosa, quemazón, reacción en el lugar de instilación e hiperemia conjuntival.
Reaux-Le Goazigo A, et al. (2019)	Francia	Estudio experimental con animales	Ratones C57BL/6 machos adultos de asignados de forma aleatoria en dos grupos: control y modelo de dolor corneal realizado a través de raspado del epitelio corneal	Explorar los efectos antinociceptivos y antiinflamatorios de la administración tópica de PL265, un profármaco inhibidor de la encefalinasa dual (DENKI).	Todos los elementos del sistema opioide endógeno (receptores opioides y encefalinas) se expresan en los tejidos de la superficie ocular. Cuando se produce inflamación o una lesión en los nervios corneales, son liberadas las encefalinas que se unen a los receptores opioides expresados en la cornea produciendo un efecto analgésico transitorio similar a la morfina, pero sin efectos adversos, hasta que se degradan por acción de dos enzimas: Endopeptidasa neutra, neprilina (NEP) y N- aminopeptidasa (APN). El fármaco activo liberado por PL265 inhibe la acción de estas enzimas prolongando de esta manera el efecto analgésico de las encefalinas. Este estudio demuestra el efecto antiinflamatorio y analgésico de la administración tópica de PL265 que produce una disminución de la alodinia y sensibilidad mecánica y química en el modelo inducido de dolor corneal. La instilación de Naloxona revierte el efecto analgésico de PL265, lo que confirma que este efecto está mediado por los receptores opioides periféricos expresados en la córnea. Tras la administración crónica de PL265 se ha demostrado la ausencia de toxicidad y alteración corneal.

Fakih D, et al. (2020)	Francia	Estudio experimental con animales	Ratones C57BL/6 machos adultos de 7 a 8 semanas de edad asignados de forma aleatoria en dos grupos: simulados y modelo de EOS grave conseguido tras la extirpación de las glándulas lagrimales	Proporcionar una nueva perspectiva sobre la eficacia del tratamiento tópico con antagonistas del receptor de potencial transitorio de melastatina 8 (TRPM8) en la EOS grave.	La alodinia al frío es una característica del dolor ocular neuropático. El receptor TRPM8 es un canal catiónico no selectivo sensible al frío y al mentol que se expresa en una subpoblación de neuronas sensoriales del TG. En este estudio, se informa una mayor expresión de ARNm de TRPM8 en la rama oftálmica del TG e hipersensibilidad al frío en un modelo inducido de EOS grave. Además, la aplicación tópica de un antagonista de TRPM8 disminuyó la actividad del nervio ciliar provocada por el frío en comparación con el grupo de control tratado con solución salina y redujo la inflamación, dolor y alodinia corneal, así como, la expresión de genes relacionados con el dolor neuropático e inflamatorio en el TG. Por estos motivos, el antagonista de TRPM8 podría ser un tratamiento prometedor para aliviar el dolor ocular crónico causado por la EOS grave.
Cho J, et al. (2019)	EE. UU	Estudio experimental con animales	Ratones C57BL/6 machos adultos de más de 8 semanas de edad asignados de forma aleatoria en dos grupos: simulados y modelo de lesión corneal inducido por álcali.	Definir la alteración en la anatomía de las capas de fibras nerviosas de la córnea en términos de densidad, longitud y arquitectura del nervio días después de la lesión. Probar a través de antagonistas del receptor opioide, si la Sensibilización al dolor latente (LS) contribuye al dolor ocular crónico	La sensibilización nerviosa crónica es silenciada por opioides endógenos en un proceso conocido como LS, este proceso es interrumpido por el antagonismo del receptor opioide que restablece el dolor. La lesión corneal inducida en uno de los grupos generó un comportamiento hiperalgésico y reveló una disminución de la densidad del nervio corneal en las tres capas de la córnea. Además, tras la lesión se observó un aumento de la longitud y tortuosidad y la presencia de estructuras similares a neuromas. Con la administración de Naltrexona se produjo un aumento de la actividad neuronal y se restableció el comportamiento de dolor ocular en los ratones que presentaban la lesión corneal, lo que confirma que la activación del receptor opioide endógeno periférico enmascara una hiperalgnesia ocular sostenida pero silenciosa producida por la lesión corneal.
Aggarwal S, et al. (2019)	EE. UU	Estudio casos- controles retrospectivo	16 pacientes que padecían dolor corneal neuropático refractario a todos los tratamientos y ninguna enfermedad de la superficie ocular con 12 controles	Correlacionar los cambios del nervio corneal en pacientes con dolor corneal neuropático y evaluar la eficacia clínica del tratamiento con lágrimas séricas autólogas al 20% mediante microscopía confocal in vivo	Después de una media de 3,8 meses de tratamiento la gravedad de los síntomas disminuyó. Antes del tratamiento el plexo nervioso subbasal de los pacientes se encontraba disminuido en todos los parámetros en comparación con el grupo de control. Después del tratamiento, se observó una mejora significativa en la densidad y morfología de los nervios corneales.

Dieckmann G, et al. (2021)	EE. UU	Estudio cohortes retrospectivo	30 pacientes en tratamiento con Naltrexona en dosis bajas (LDN) durante 4 semanas como mínimo y con un nivel de dolor de 4 o más en la visita inicial sin patología ocular que pueda causar dolor nociceptivo	Valorar la eficacia y tolerabilidad de LDN para aliviar el dolor y malestar, así como para mejorar la calidad de vida en pacientes con dolor corneal neuropático con un componente central del dolor que no respondiese a tratamientos anteriores	Los resultados mostraron una eficacia significativa tras el tratamiento con LDN a lo largo de una media de 14, 87 meses de uso. Se registró una disminución en la intensidad del dolor ocular, mejoró la sensibilidad a la luz y las puntuaciones medias de calidad de vida también mejoraron. Todos los efectos secundarios notificados durante el periodo de estudio fueron leves y se resolvieron con la reducción del tiempo o de la dosis o tras la terapia prolongada, entre ellos se encuentran: dolores de cabeza, náuseas, ansiedad, alteraciones del sueño y malestar.
Yoon HJ, et al. (2021)	Corea	Estudio prospectivo aleatorizado piloto no	15 pacientes con características de dolor ocular neuropático y ojo seco que no respondió a tratamientos convencionales y con discordancia entre síntomas y signos dolorosos	Investigar el efecto del agonista tópico de TRPM8 en el alivio del dolor ocular neuropático en pacientes con EOS	Se mostró que la administración tópica de un agonista TRPM8 en el párpado genera una mejora de la intensidad del dolor ocular, la calidad de vida y los factores asociados (ardor, sensibilidad a la luz y lagrimeo) desde la primera semana de tratamiento. Además, estimula la secreción basal de lágrimas y alivia el malestar ocular. Esto muestra que el agonista de TRPM8 podría presentar una actividad antialodínica significativa a través de la activación excesiva de TRPM8, lo que provocaría su regulación a la baja. Se ha descubierto que tienen efectos analgésicos sobre el dolor neuropático.
Kaido M, et al. (2018)	Japón	Estudio controlado aleatorizado	27 pacientes con síntomas de ojo seco e inestabilidad de la película lagrimal. Los sujetos se dividieron en dos grupos: tratamiento con Diquafosol tetrasódico tópico (DQS) y lágrimas artificiales	Investigar el efecto de DQS sobre la sensibilidad corneal en pacientes con ojo seco e inestabilidad de la película lagrimal	Los pacientes con tiempo de rotura lagrimal corto, es decir, con inestabilidad lagrimal presentan un aumento de la sensibilidad al dolor. La sensibilidad a estímulos táctiles no se vio afectada en ninguno de los dos grupos. Se encontró que tanto el tratamiento con DQS como con lágrimas artificiales mejoraron la sensibilidad al dolor corneal, aliviando los síntomas de ojo seco y normalizando la disfunción somatosensorial que lo caracteriza. El tiempo de rotura lagrimal aumento con ambos tratamientos, sin embargo, la altura del menisco lagrimal solo se vio aumentada con el tratamiento de DQS, lo que quiere decir que DQS mejoró tanto la calidad como la cantidad de las lágrimas, conduciendo a una superficie ocular mas saludable, disminuyendo el dolor nociceptivo y la inflamación.

Donnenfeld ED, et al. (2016)	EE. UU	Estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, prospectivo, de doble enmascaramiento, controlado con placebo	331 participantes > 18 años con antecedentes de EOS asignados aleatoriamente en dos grupos: tratamiento con lifitegrast y tratamiento con placebo	Evaluar la seguridad de 1 año de la solución oftálmica lifitegrast al 5.0% en participantes con EOS en comparación con placebo.	Tras el año de tratamiento, no se informaron efectos adversos oculares graves emergentes. La tasa de interrupción del tratamiento con Lifitegrast fue baja, pero ligeramente más alta que entre los que recibieron el placebo. Los efectos adversos oculares más comunes fueron: irritación y reacción en el lugar de instalación y agudeza visual reducida, siendo estos más frecuentes en los pacientes que usaron lagrimas artificiales. El efecto adverso no ocular informado con más frecuencia fue la disgeusia, pero suele ser autolimitado y de corta duración. No hubo evidencia de toxicidad sistémica o complicaciones infecciosas localizadas secundarias a la inmunosupresión crónica.
Othman TM, et al. (2018)	Egipto	Estudio prospectivo	32 pacientes con EOS de moderada a severa, sin enfermedad de superficie ocular, cirugía previa o traumatismo ocular en los 6 meses anteriores	Investigar y evaluar la seguridad y eficacia de la ciclosporina A al 0.05% tópica para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco de moderada a grave.	El tratamiento con CsA OE supuso una mejora significativa en todas las manifestaciones oculares evaluadas de EOS (agudeza visual, tiempo de rotura lagrimal y prueba de Schimer). A pesar de la finalización del tratamiento, las mejoras continuaron más lentamente. No se detectaron daños sistémicos en la presión arterial ni en la función renal puesto que la absorción sistémica de CsA OE fue mínima y no tuvo efectos negativos en la agudeza visual y la presión intraocular.

Tabla 4. Revisiones bibliográficas incluidas

Autores/año	País	NºArt	Causa	Objetivo	Conclusiones
Ebraimiadib N, et al. (2020)	Irán	45	Dolor ocular neuropático	Revisar diferentes aspectos relacionados con el dolor ocular centrándose, principalmente en el malestar de la superficie ocular y el síndrome del ojo seco. Discutir la anatomía, fisiología, epidemiología, valoración y tratamiento del dolor ocular neuropático.	El síndrome de dolor neuropático es un dolor crónico que se presenta con hiperalgesia y alodinia. Los principales síntomas informados son ardor, fotofobia, dolor y aspereza. Puede ser producido por un proceso de inflamación corneal o por cualquier lesión mecánica o química de las terminaciones nerviosas de la córnea o afectación del SNC. Actualmente, el tratamiento de elección son los agentes antiinflamatorio y neuromoduladores de acción central. También, se deben tener en cuenta la terapia cognitiva y conductual y las medidas preventivas ya que, pueden evitar la transformación del dolor periférico en dolor central y crónico.
Lafreniere JD, et al. (2018)	Canadá	241	Dolor ocular crónico y enfermedad de la superficie ocular	Examinar las pruebas existentes sobre la base anatómica y fisiológica del dolor ocular. Discutir el mecanismo de acción, la eficacia y las limitaciones de los tratamientos disponibles. Resumir el conocimiento relacionado con la modulación del sistema endocannabinoide (ECS) del dolor ocular y la enfermedad inflamatoria y proporcionar una perspectiva sobre futuras líneas de investigación de ECS.	El dolor ocular neuropático es difícil de manejar. El ECS está presente en una variedad de tejidos oculares y supone un objetivo prometedor en el tratamiento de varios procesos fisiológicos y fisiopatológicos incluido el dolor. La administración ocular tópica o regional de cannabinoides es una estrategia prometedora, aunque su seguridad y eficacia a largo plazo debe ser estudiada.
Goyal S, and Hamrah P (2016)	EE. UU	114	Dolor corneal neuropático	Resumir la fisiopatología del dolor corneal neuropático. Facilitar la identificación de pacientes con dolor neuropático. Exponer los diferentes enfoques terapéuticos disponibles para el tratamiento.	El dolor corneal neuropático es el resultado de la combinación de varios mecanismos centrales y periféricos. La mayor parte de los tratamientos utilizados actualmente proceden de otras áreas de la medicina, por lo que queda mucho por hacer para evaluar la eficacia de los distintos enfoques terapéuticos para estos pacientes que padecen esta enfermedad tan limitante. Puede resultar de utilidad combinarlo con otras disciplinas como neurología y reumatología.

9. DISCUSIÓN

El dolor corneal se produce como consecuencia de la inflamación de la superficie ocular asociada a lesión del tejido y nervio corneal (3, 22, 24-25). La inflamación de la córnea se trata de una reacción del sistema inmunológico a patógenos o lesiones, que ocurre en ciertas patologías, como por ejemplo, EOS, degradación del epitelio corneal, uveítis, queratoconjuntivitis alérgica, etc.) (3, 22). En los estudios experimentales incluidos en esta revisión, el modelo de dolor corneal es conseguido tras la inducción de daño corneal (tóxico o traumático). En todos los casos, existe aumento de células inflamatorias en el tejido y evidencia de signos de inflamación corneal, asociada a alodinia mecánica y química y a un comportamiento hiperalgésico (22, 26-27). Además, la microscopía con focal ha mostrado cambios morfológicos en el plexo nervioso subbasal y la disminución de la densidad de los nervios corneales, así como un aumento de la tortuosidad y formación de neuromas en la capa epitelial (3, 24-25, 27).

Gran variedad de patologías inflamatorias, neurológicas o intervenciones quirúrgicas pueden ser la causa subyacente de dolor ocular agudo o crónico (24). Según lo revisado por Dieckmann et al. varias enfermedades de la superficie ocular pueden ser los desencadenantes de daño corneal, entre ellas se encuentran: EOS, erosiones corneales, cirugías refractivas, infecciones como la queratitis infecciosa por virus del herpes simple, afecciones sistémicas como la neuropatía diabética o exposición a fármacos como tratamiento con isotretinoína o radiación (25). Coincidiendo con las causas expuestas en esta revisión, en el estudio retrospectivo realizado por Aggarwal S et al. la mayoría de los pacientes que padecían dolor corneal severo presentaban antecedentes de EOS, cirugía refractiva, exposición a radiación ultravioleta, herpes zoster oftálmico y neuropatía autónoma, además algunos pacientes tenían diagnóstico de depresión, síndrome de dolor crónico y otros síndromes de dolor, que también se ha demostrado que están asociados frecuentemente con dolor neuropático ocular (25). En un estudio de cohorte retrospectivo se reveló que las comorbilidades sistémicas fueron una característica presente en los pacientes con dolor ocular neuropático. Las enfermedades neuropsiquiátricas como la depresión y la ansiedad y las cardiovasculares fueron las más frecuentes seguidas de las enfermedades autoinmunes como la artritis

reumatoide. En cuanto a los eventos oculares la enfermedad ocular más prevalente fue el ojo seco y antecedentes de cirugía ocular (28).

Las revisiones de Lafreniere JD et al. y Goyal S et al. concluyen que otras de las principales causas de dolor ocular neuropático son: síndrome de Sjörgen, afecciones inflamatorias (escleritis, inflamación orbitaria idiopática o neuritis óptica), causas iatrogénicas (daño por cirugía o infección secundaria a procedimientos invasivos), queratopatía tóxica o por radiación, neoplasia de superficie ocular, neuralgia TG, blefarospasmo, algunas enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus o sensibilidad al gluten y determinados tratamientos, como por ejemplo, gotas oculares conservadas en cloruro de benzalconio, quimioterapia o radioterapia (23-24).

El ojo seco es una enfermedad multifactorial compleja de la superficie ocular que implica la pérdida de homeostasis de la película lagrimal y produce síntomas oculares variables (3). Es una de las patologías oculares más comunes y está asociada con el dolor ocular crónico, los pacientes con ojo seco pueden sufrir alodinia, hiperalgesia e hiperestesia (23). Según lo revisado por Ebraimiadib N, et al. este síndrome puede estar asociado a obesidad, ocupación en interiores, falta de realización de ejercicio físico regular, afecciones psiquiátricas como la depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático y trastornos del sueño y afecciones médicas como la dermatitis atópica, diabetes mellitus, artritis reumatoide, síndrome de Sjörgen, alteraciones tiroideas, alergias e hiperlipemia. También el consumo de fármacos anticolinérgicos y el déficit de vitamina D pueden contribuir a estos síntomas (3). Los participantes del estudio de Donnenfeld ED et al. presentaron principalmente queratitis puntiforme, cataratas, pinguécula y cirugía ocular asociados al diagnóstico principal de EOS. Dentro de la historia clínica no ocular, los eventos más comunes fueron: posmenopausia, hipertensión arterial, histerectomía, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipercolesterolemia, depresión, alergia, hiperglucemia, hipotiroidismo, hipersensibilidad a fármacos, insomnio y osteoartritis (29).

Tres estudios experimentales demuestran la participación del sistema opioide endógeno en la modulación del dolor ocular (22, 26-27). El modelo de dolor neuropático inducido por Cho J, et al. revela una sensibilización nerviosa crónica

tras la lesión corneal que es silenciada por opioides endógenos en un proceso conocido como LS contribuyendo a la remisión del comportamiento antinociceptivo (27). Joubert F, et al. informaron una mayor expresión del MOR en las fibras nerviosas de la córnea y las neuronas sensoriales del TG. Además, la administración tópica crónica de DAMGO, una encefalina que se une de forma selectiva a los receptores MOR, alivió de forma significativa los síntomas de alodinia corneal y la respuesta nociceptiva inducida por estimulación química (22). El estudio realizado por Reaux-Le Goazigo A, et al. demuestra el efecto antiinflamatorio y analgésico de la administración tópica de PL265 (inhibidor de encefalinasa dual, que mantiene elevados los niveles endógenos de encefalinas) que produce una disminución de la alodinia y sensibilidad mecánica y química sin los efectos secundarios que presentan los opiáceos exógenos y sin producir alteración en el epitelio corneal tras la administración crónica (26). En todos los casos la administración de un antagonista opioide revirtió el efecto analgésico lo que demuestra que estos efectos están mediados por receptores opioides (22, 26-27). En los estudios de Joubert F, et al. y Reaux-Le Goazigo A, et al. la administración de Naloxona se realiza también por vía tópica, lo que indica que el efecto analgésico se consigue por activación de los receptores opioides periféricos siendo un objetivo terapéutico prometedor para el tratamiento del dolor ocular crónico e inflamatorio (22, 26).

Sin embargo, el estudio de Dieckmann G, et al. mostró que la administración de Naltrexona oral, un antagonista de los receptores opioides (μ y δ), tiene un impacto positivo en la calidad de vida debido a su efecto analgésico y antiinflamatorio y genera un alivio completo de los síntomas. Fue bien tolerada por la mayoría de los pacientes, los efectos secundarios notificados fueron leves y se resolvieron con la reducción de la dosis o del tiempo (28).

Estudios farmacológicos han demostrado que los bloqueadores de TRPM8 atenúan eficazmente el dolor agudo y crónico, sin embargo, los agonistas de TRPM8 pueden presentar también actividad antialodínica significativa a través de una activación excesiva de TRPM8, lo que lleva a su regulación a la baja. La delección genética de TRPM8 en ratones reveló la deficiencia de estos en la sensibilidad al frío, lo que confirma la implicación de este canal en la sensación de dolor por frío (30-31). Fakhri D, et al. informaron una mayor expresión de ARNm de TRPM8 en la rama oftálmica

del TG e hipersensibilidad al frío corneal en un modelo de ratón de EOS grave y crónica. Por otro lado, las instilaciones crónicas de un antagonista de TRPM8 disminuyeron la actividad espontánea y provocada por el frío del nervio corneal, la inflamación, la expresión de los genes relacionados con el dolor neuropático e inflamatorio en el TG y la alodinia mecánica corneal y dolor ocular espontáneo (30). En el estudio piloto Yoon HJ, et al. confirmaron que la administración tópica de un agonista TRPM8 en los márgenes palpebrales genera una mejora de la intensidad del dolor ocular, la calidad de vida y los factores asociados en pacientes con síntomas de ojo seco que no respondieron al tratamiento convencional. Además, estimula la secreción basal de lágrimas y alivia el malestar ocular. Esto muestra que el agonista de TRPM8 podría presentar una actividad antialodínica significativa y que TRPM8 no solo se distribuye en la córnea sino también en el párpado por lo que se puede activar usando agentes tópicos que se aplican sobre el párpado sin instilar gotas directamente sobre la córnea (31). Sin embargo, algunos estudios apoyan la hipótesis de que los agonistas de TRPM8 podrían producir desensibilización de las neuronas del TG por sobreactivación conduciendo a reducciones en la producción de lágrimas teniendo un efecto perjudicial en los pacientes con EOS (30).

A partir de la tabla en la que se recogen los artículos encontrados vemos que dos ensayos clínicos aleatorizados estudian la eficacia y seguridad de la CsA OE, un fármaco inunomodulador que tiene efectos antiinflamatorios. Se trata de un fármaco que administrado de forma tópica aumenta la producción de lágrimas y mejora los síntomas de ojo seco (3, 32-33). El estudio realizado por Chen D, et al. en un grupo de pacientes con EOS moderada a severa durante 12 semanas mostró que la CsA OE presenta efectos antiinflamatorios y produce una mejora significativa de los síntomas oculares (sequedad ocular, amor, sensación de cuerpo extraño, escozor, fatiga visual y fotofobia). En este estudio, se demuestra que CsA OE alivia los síntomas oculares asociados con la EOS y mejora la calidad de vida (32). El ensayo clínico de Othman TM, et al. realizado también sobre pacientes con EOS moderada a grave confirma estos resultados puesto que el tratamiento con CsA OE supuso una mejora significativa en todas las manifestaciones oculares evaluadas de EOS (33). En ambos casos, la CsA OE fue bien tolerada por la mayoría de los pacientes,

no se detectaron daños sistémicos y no hubo efectos perjudiciales sobre la agudeza, la PIO o los signos vitales (32-33).

El tratamiento del ojo seco con Lifitegrast 5% es estudiado en dos de los estudios incluidos en esta revisión. Lifitegrast es un antagonista del antígeno 1, que bloquea la unión de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) a la integrina LFA-1 inhibiendo la inflamación mediada por células T (29, 34). El 56% y el 36% de los pacientes con EOS moderada y grave del estudio llevado a cabo por Atallah RT, et al. refirieron una mejora significativa y moderada respectivamente de los síntomas de ojo seco después de 6 meses de tratamiento. El tratamiento fue bien tolerado, siendo los eventos adversos más frecuentes: disgeusia, visión borrosa, quemazón, reacción en el lugar de instilación e hiperemia conjuntival (34). El estudio de Donnenfeld ED, et al. también muestra la seguridad del tratamiento con la solución oftálmica Lifitegrast 5% durante un año. El grupo tratado con Lifitegrast experimentó una mayor proporción de efectos adversos y menor comodidad que el grupo tratado con placebo, la mayoría de los participantes informaron síntomas de intensidad leve o moderada. Los efectos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes fueron: irritación en el lugar de instilación, reacción en el lugar de instilación y disgeusia. Cabe destacar que los pacientes que utilizaron lágrimas artificiales de forma concomitante experimentaron tasas más altas de efectos adversos oculares. Durante el estudio no se produjo ningún efecto adverso no ocular grave relacionado con el producto en investigación y no hubo evidencia de toxicidad sistémica o complicaciones infecciosas. (29). Por lo tanto, Lifitegrast demostró ser un fármaco seguro para tratar el ojo seco de forma tópica durante varios meses de tratamiento. Fue bien tolerado por la mayoría de los pacientes y no hubo evidencias en ninguno de los estudios de efectos adversos sistémicos. El efecto adverso no ocular informado con más frecuencia en ambos fue la disgeusia, esto es debido al drenaje normal de lágrimas a través del conducto nasolagrimal hacia la orofaringe (29, 34).

Dado que una de las causas del dolor ocular neuropático es el daño del sistema nervioso somatosensorial, las estrategias terapéuticas dirigidas a revertir este daño por regeneración neuronal pueden ser eficaces. El suero autólogo consta de gran cantidad de factores de crecimiento neurotróficos y epiteliales. Solamente uno de los estudios incluidos evalúa la eficacia clínica de las lágrimas séricas autólogas al 20% en pacientes con quejas de dolor ocular severo refractario a todos los

tratamientos anteriores. Según Aggarwal S, et al. tras aproximadamente 4 meses de tratamiento tópico con lágrimas de suero autólogo se produjo una disminución significativa de los síntomas de dolor corneal y un aumento de la densidad del nervio corneal, así como una disminución de los cambios morfológicos (25).

El DQS es un agonista del receptor P_2Y_2 que promueve la secreción de lágrima acuosa y mucina mejorando la estabilidad de la película lagrimal. Kaido M, et al. investigó el efecto del tratamiento tópico con DQS en pacientes con ojo seco e inestabilidad de la película lagrimal. Se encontró que el tratamiento con DQS mejoró la sensibilidad al dolor corneal, aliviando los síntomas de ojo seco y normalizando la disfunción somatosensorial que lo caracteriza. También DQS mejoró la calidad y la cantidad de las lágrimas, conduciendo a una superficie ocular más saludable, disminuyendo el dolor nociceptivo y la inflamación (35).

El ECS es un sistema regulador biológico que regula diversas funciones sistémicas y del SNC entre las que se incluye el dolor. La analgesia producida por cannabinoides surge de la modulación de las vías inhibitorias descendentes del dolor, la modulación neural central, los mecanismos neuroprotectores y la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Los receptores cannabinoides CB1R y CB2R se han identificado en la córnea. CB1R es de interés como estrategia analgésica y la activación de CB2R presenta efectos antiinflamatorios significativos. Varios estudios recientes han indicado que los fármacos moduladores del ECS podrían ser útiles en el tratamiento del dolor y la inflamación ocular, existiendo opciones de administración ocular tópica local con una menor disponibilidad sistémica y concentraciones aumentadas en el lugar de acción (23).

10. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Limitaciones

La principal limitación encontrada a la hora de realizar esta revisión es la gran cantidad de patologías oculares y causas asociadas al dolor ocular crónico. Se trata por tanto de un tema muy amplio siendo su manejo y tratamiento difícil de abordar.

Otra limitación importante es la baja muestra utilizada en algunos de los ensayos clínicos incluidos, por lo que es posible que los resultados de estos no sean aplicables a la población general. Por otro lado, algunos de los estudios que muestran la posibilidad de activar los receptores opioides periféricos como un potencial objetivo terapéutico para tratar el dolor ocular solo han sido probados en estudios de experimentación con ratones.

Esto muestra la necesidad de realizar mayor cantidad de ensayos clínicos en humanos para comprobar su eficacia y seguridad.

Fortalezas

El dolor es considerado la quinta constante vital. Su manejo, se trata de uno de los objetivos más importantes para conseguir proporcionar una atención centrada en el paciente con cuidados enfermeros de calidad y basada en la evidencia científica. Una de las fortalezas de esta revisión es la obtención de evidencias científicas que muestran la posibilidad de obtener tratamientos tópicos eficaces para mejorar el abordaje del dolor ocular crónico reduciendo los efectos secundarios que surgen de la administración sistémica y facilitando la aplicación del tratamiento.

Además, se han encontrado mayor número de estudios de lo esperado que valoran la eficacia y seguridad de tratamientos tópicos o que estudian la posibilidad de actuar localmente sobre los mismos receptores activados por tratamientos sistémicos utilizados en dolor ocular crónico.

11. IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La existencia de un protocolo establecido para el abordaje del dolor ocular crónico en base a tratamientos tópicos permitiría mejorar el manejo y control del dolor por parte de enfermería a través de un plan de cuidados.

Por otro lado, si ya hubiese un tratamiento tópico seguro y efectivo establecido para tratar el dolor ocular crónico, enfermería podría hacer estudios en estos pacientes mediante escalas subjetivas del dolor, realizar y aplicar un plan de cuidados e investigar si el nuevo tratamiento tópico y plan de cuidados aplicados mejora los síntomas de dolor ocular crónico, los efectos secundarios derivados del tratamiento y la calidad de vida de estos pacientes.

12. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Tras la revisión de la evidencia científica relacionada con la mejora del abordaje del dolor ocular crónico a través de la utilización de soluciones oftálmicas, considero necesario continuar con otras líneas de investigación:

- Realización de ensayos clínicos con mayor número de muestra que evalúen la eficacia y seguridad de los posibles tratamientos tópicos para tratar el dolor ocular crónico o EOS, al tratarse de su principal causa.
- Estudio de la eficacia en humanos y seguridad durante más de tres meses de aquellos fármacos tópicos (DAMGO y PL265) probados únicamente en animales de experimentación.
- Elaboración de planes de cuidados específicos para pacientes con dolor ocular crónico con el objetivo de mejorar el manejo y la valoración de esta enfermedad por parte de enfermería.
- Implantación de un protocolo enfermero que permita evaluar la eficacia del tratamiento utilizado de forma objetiva, así como posibles mejoras o efectos secundarios producidos.

13. CONCLUSIONES

El dolor ocular se produce como consecuencia de la inflamación y lesión del tejido corneal asociado principalmente a enfermedades de la superficie ocular. Algunas causas que desencadenan dolor ocular crónico son: EOS, Síndrome de Sjörger, erosión corneal, antecedentes de cirugía refractiva o de cataratas, infecciones oftálmicas, afecciones sistémicas como la diabetes mellitus o la exposición a tratamientos de quimioterapia y radioterapia. Además, el dolor neuropático suele ser más frecuente en pacientes con depresión y ansiedad.

Los antiinflamatorios orales pueden ser utilizados para el tratamiento del dolor ocular. Se ha demostrado también la eficacia de las soluciones oftálmicas antiinflamatorias de Lifitegrast 5% y de CsA OE en el tratamiento del dolor ocular a largo plazo y alivio de los síntomas de EOS.

Los receptores TRPM8 están implicados en la sensibilidad corneal por frío. La administración de fármacos tópicos que actúen sobre estos receptores podría reducir de forma eficaz la alodinia mecánica corneal y dolor ocular espontáneo provocado por frío en EOS grave. Los fármacos moduladores del ECS podrían ser útiles en el tratamiento del dolor y la inflamación ocular, existiendo opciones de administración ocular tópica local.

La activación de los receptores opioides periféricos participa en la modulación del dolor ocular siendo un objetivo terapéutico potencial. Por tanto, en lugar de administrar opiáceos por vía oral para tratar el dolor ocular crónico existe la posibilidad de administrar diversos fármacos por vía tópica que aumenten el nivel de encefalinas endógenas o eviten su degradación activando los receptores opioides periféricos y disminuyendo de esta manera el dolor sin los efectos secundarios producidos por los opiáceos sistémicos.

La administración tópica de fármacos para tratar el dolor ocular crónico mejora su abordaje debido a la fácil aplicación y a la reducción de efectos secundarios. Conseguir mejorar el abordaje de esta patología que afecta directamente a la calidad de vida, supondría una mejora del manejo por parte de enfermería. Sin embargo, se precisan mayor cantidad de ensayos clínicos en humanos para evaluar su eficacia y seguridad.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Terminología IASP - IASP [Internet]. 2017 [cited 2020 Dec 30]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>
2. del Arco J. Curso básico sobre dolor. Tema 1. Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico | Farmacia Profesional. Elsevier [Internet]. 2015 Jan [cited 2020 Dec 31];29(1):36–43. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-curso-basico-sobre-dolor-tema-X0213932415727485>
3. Ebrahimiadib N, Yousefshahi F, Abdi P, Ghahari M, Modjtahedi BS. Ocular neuropathic pain: An overview focusing on ocular surface pains. Clin Ophthalmol [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 29];14:2843–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7524198/>
4. Día Mundial del Dolor | Aula de Pacientes [Internet]. Sacyl. 2017 [cited 2021 Jan 2]. Available from: <https://www.saludcastillayleon.es/AulaPacientes/es/dias-mundiales-relacionados-salud/dia-mundial-dolor-1479d6>
5. Amaya Ropero MC, Carrillo González GM. Apoyo social percido y afrontamiento en personas con dolor crónico no maligno. Aquichan [Internet]. 2015 [cited 2020 Dec 30];15(4):461–74. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/aqui/v15n4/v15n4a02.pdf>
6. Vázquez Hernández A, Velasco González V, Martínez Plaza E, Sobas Avaz E. Dolor ocular crónico: una entidad desconocida. SEEOF [revista en internet] [Internet]. 2018;25. Available from: <http://www.seeof.es/revista>
7. UniDOF: Unidad del Dolor Ocular Crónico. IOBA. 2019.
8. Ozmen MC, Dieckmann G, Cox SM, Rashad R, Paracha R, Sanayei N, et al. Efficacy and tolerability of nortriptyline in the management of neuropathic corneal pain. Ocul Surf. 2020 Oct 1;18(4):814–20.
9. Brady CJ. Dolor ocular - Trastornos oftálmicos - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2019 [cited 2020 Dec 30]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-oftalmicos/sintomas-de-los-problemas-oftalmicos/dolor-ocular>
10. Moshirfar M, Benstead EE, Sorrentino PM, Tripathy K. Ocular Neuropathic Pain. StatPearls [Internet]. 2020 Jul 4 [cited 2020 Dec 29]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542282/>
11. Rózsa AJ, Beuerman RW. Density and organization of free nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit. Pain [Internet]. 1982 Oct 1 [cited 2021 Jan 8];14(2):105–20. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0304395982900926>
12. Réaux-Le Goazigo A, Labbé A, Baudouin C, Melik Parsadaniantz S. La douleur oculaire chronique : Mieux la comprendre pour mieux la traiter [Internet]. Vol. 33, Médecine/Sciences. Editions EDK; 2017 [cited 2021 Feb 1]. p. 749–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28945565/>
13. Felipe C, Gonzalez G, Gallar J, Belmonte C. Quantification and immunocytochemical

- characteristics of trigeminal ganglion neurons projecting to the cornea: effect of corneal wounding. *Eur J Pain* [Internet]. 1999;3(1):31–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10700335/>
14. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TMT. Corneal nerves: Structure, contents and function. *Exp Eye Res* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2021 Jan 8];77(2):521–42. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014483503000502>
 15. Giraldez F, Geijo E, Belmonte C. Response characteristics of corneal sensory fibers to mechanical and thermal stimulation. *Brain Res* [Internet]. 1979 Nov 30 [cited 2021 Jan 9];177(3):571–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/497851/>
 16. Gallar J, Pozo MA, Tuckett RP, Belmonte C. Response of sensory units with unmyelinated fibres to mechanical, thermal and chemical stimulation of the cat's cornea. *J Physiol* [Internet]. 1993 Aug 1 [cited 2021 Jan 9];468:609–22. Available from: </pmc/articles/PMC1143846/?report=abstract>
 17. Mehra D, Cohen NK, Galor A. Ocular Surface Pain: A Narrative Review [Internet]. Vol. 9, *Ophthalmology and Therapy*. Adis; 2020 [cited 2021 Feb 14]. p. 1. Available from: </pmc/articles/PMC7406607/>
 18. Villa Collar C, Santodomingo Rubido J. La córnea. Parte I Estructura, función y anatomía microscópica. *Gac Opt*. 2010;454:14–8.
 19. Alberti IA. Resolución del Dolor Ocular Neuropático con inyecciones peri-oculares de Ozono Medicinal y Procaína: Reporte de Caso con Revisión Bibliográfica. *Ozone Ther Glob J*. 2019;9(1):185–97.
 20. Dieckmann G, Goyal S, Hamrah P. Neuropathic Corneal Pain: Approaches for Management. *Ophthalmology* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Jan 7];124(11):S34–47. Available from: </pmc/articles/PMC5743225/?report=abstract>
 21. Medrano García I RM, Varela Hernández A, Domínguez Nápoles M, Pardo Camacho G, Acosta Davison Y, Pardo Cardoso G. Aspectos epidemiológicos relacionados con el dolor en la población adulta Epidemic aspects related with pain in the adult population. *Revista Archivo Médico de Camagüey*. 2010;
 22. Joubert F, Guerrero-Moreno A, Fakh D, Reboussin E, Gaveriaux-Ruff C, Acosta MC, et al. Topical treatment with a mu opioid receptor agonist alleviates corneal allodynia and corneal nerve sensitization in mice. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2020 Dec 8];132(110794). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110794>
 23. Lafreniere JD, Kelly MEM. Potential for endocannabinoid system modulation in ocular pain and inflammation: filling the gaps in current pharmacological options. *Neuronal Signal* [Internet]. 2018 Dec 21 [cited 2020 Dec 29];2(4):20170144. Available from: <https://doi.org/10.1042/NS20170144>
 24. Goyal S, Hamrah P. Understanding neuropathic corneal pain - Gaps and current therapeutic approaches [Internet]. Vol. 31, *Seminars in Ophthalmology*. Taylor and Francis Ltd; 2016 [cited 2021 Jan 2]. p. 59–70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5607443/>

25. Aggarwal S, Colon C, Kheirkhah A, Hamrah P. Efficacy of autologous serum tears for treatment of neuropathic corneal pain. *Ocul Surf* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Apr 11];17(3):532–9. Available from: [/pmc/articles/PMC6956846/](#)
26. Reaux-Le Goazigo A, Poras H, Ben-Dhaou C, Ouimet T, Baudouin C, Wurm M, et al. Dual enkephalinase inhibitor PL265: a novel topical treatment to alleviate corneal pain and inflammation. *Pain* [Internet]. 2019 Feb 17 [cited 2021 Jan 18];160(2):307–21. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-201902000-00005>
27. Cho J, Bell N, Botzet G, Vora P, Fowler BJ, Donahue R, et al. Latent sensitization in a mouse model of ocular neuropathic pain. *Transl Vis Sci Technol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Apr 11];8(2). Available from: [/pmc/articles/PMC6436610/](#)
28. Dieckmann G, Ozmen MC, Cox SM, Engert RC, Hamrah P. Low-dose naltrexone is effective and well-tolerated for modulating symptoms in patients with neuropathic corneal pain. *Ocul Surf*. 2021 Apr 1;20:33–8.
29. Donnerfeld ED, Karpecki PM, Majmudar PA, Nichols KK, Raychaudhuri A, Roy M, et al. Safety of lifitegrast ophthalmic solution 5.0% in patients with dry eye disease: A 1-year, multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Cornea* [Internet]. 2016 [cited 2021 Apr 11];35(6):741–8. Available from: [/pmc/articles/PMC4859202/](#)
30. Fakh D, Baudouin C, Goazigo AR Le, Parsadaniantz SM. TRPM8: A therapeutic target for neuroinflammatory symptoms induced by severe dry eye disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Nov 2 [cited 2021 Apr 11];21(22):1–21. Available from: [/pmc/articles/PMC7699525/](#)
31. Yoon HJ, Kim J, Yang JM, Wei ET, Kim SJ, Yoon KC. Topical TRPM8 Agonist for Relieving Neuropathic Ocular Pain in Patients with Dry Eye: A Pilot Study. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Jan 12 [cited 2021 Apr 11];10(2):250. Available from: [/pmc/articles/PMC7826705/](#)
32. Chen D, Zhang S, Bian A, Hong J, Deng Y, Zhang M, et al. Efficacy and safety of 0.05% cyclosporine ophthalmic emulsion in treatment of Chinese patients with moderate to severe dry eye disease: A 12-week, multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled phase III clinical study. *Med (United States)* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2021 Apr 11];98(31). Available from: [/pmc/articles/PMC6709181/](#)
33. Othman TM, Mousa A, Gikandi PW, AbdelMabod M, Abdelrahman AM. Efficacy and safety of using topical cyclosporine A for treatment of moderate to severe dry eye disease. *Saudi J Ophthalmol* [Internet]. 2018;32(3):217–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319453418302194>
34. Atallah RT, Castanos MV, Najac R, Donnerfeld E. Six months' treatment with lifitegrast in patients with moderate-to-severe symptomatic dry eye: A retrospective chart review. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 11];13:1033–7. Available from: [/pmc/articles/PMC6590901/](#)
35. Kaido M, Kawashima M, Shigeno Y, Yamada Y, Tsubota K. Randomized Controlled Study to Investigate the Effect of Topical Diquafosol Tetrasodium on Corneal Sensitivity in Short Tear Break-Up Time Dry Eye. *Adv Ther* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Apr 11];35(5):697–706. Available from: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare>.