



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2022-2023
Trabajo de Fin de Grado

DOLOR OCULAR CRÓNICO POST
LASIK. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Lucía Ruiz Pardo

Tutor/a: Eva M^a Sobas Abad

RESUMEN

Introducción: El dolor ocular crónico es una afección presente en diversas patologías oculares. Recientemente ha ganado relevancia debido al mayor número de cirugías refractivas realizadas, particularmente el *Laser-assisted in situ keratomileusis* o LASIK. Esta dolencia posee amplias implicaciones en la vida de los pacientes, y es por ello que es fundamental conocer sus causas y tratamientos.

Objetivos: Este estudio tiene como objetivo evaluar la calidad y metodología de la evidencia presente sobre el dolor ocular crónico post LASIK, así como identificar las causas, mecanismos de acción corneales y los posibles tratamientos.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática de 20 artículos. Durante la búsqueda se emplearon descriptores y operadores booleanos en las principales bases de datos científicas. Además, se aplicaron unos filtros y criterios de selección específicos. Para analizar la metodología de los estudios se utilizaron los Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación del Instituto Joanna Briggs (JBI).

Resultados: Las causas del dolor ocular crónico post LASIK son diversas, destacando el daño en los nociceptores corneales y factores intrínsecos del paciente. En cuanto a la respuesta corneal, se basa en la producción de citoquinas y moléculas inflamatorias. El tratamiento principal implica el uso de fármacos como anticonvulsivantes y antidepresivos, pero se están investigando nuevos métodos y se enfatiza en la terapia multimodal.

Conclusión: El dolor ocular crónico post LASIK tiene múltiples causas, las cuales deben ser conocidas para desarrollar un tratamiento individualizado y efectivo. Es importante considerar la terapia multimodal.

Palabras clave: córnea, dolor, dolor ocular crónico, LASIK

ABSTRACT

Introduction: Chronic ocular pain is a prevalent comorbidity associated with numerous ocular pathologies. Recently, it has become more relevant due to the increase of performances of refractive surgery, particularly *Laser-assisted in situ keratomileusis* or LASIK. This chronic affection has a major impact in patients' lives, that is why it is imperative to understand its underlying causes and potential treatments.

Objectives: This study aims to evaluate the quality and methodology used in relevant studies and to elucidate the corneal mechanisms contributing to chronic ocular pain post LASIK, with the ultimate goal of identifying potential therapeutic interventions.

Material and methods: A systematic review of 20 articles was conducted. During the research in the major scientific databases, specific descriptors and boolean operators were used. The application of filters and selection criteria yielded the sample. Their methodology was analysed using the Levels of Evidence and Grades of Recommendation from the Joanna Briggs Institute (JBI).

Results: The causes of developing chronic ocular pain post LASIK are varied, with the primary factor being damage to corneal nociceptors, along with factors intrinsic to each patient. The corneal response is based on the production of cytokines and inflammatory molecules. The main therapy involves the use of anticonvulsants and antidepressants, but the ongoing research is focused on exploring novel modalities and multimodal strategy is emphasized.

Conclusions: Chronic ocular pain post LASIK arises from multiple origins, which need to be identified in order to develop an individualised and optimal treatment, taking into account the importance of a multimodal therapy approach.

Key words: cornea, pain, chronic ocular pain, LASIK

ÍNDICE

ÍNDICE	i
ÍNDICE ABREVIATURAS	ii
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Dolor crónico	1
1.2. Dolor ocular crónico	2
1.3. LASIK.....	4
2. JUSTIFICACIÓN	6
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
4. OBJETIVOS	8
5. MATERIAL Y MÉTODOS	8
5.1. Diseño	8
5.2. Estrategia de búsqueda.....	8
5.3. Criterios de selección	8
5.4. Herramientas para la evaluación de la evidencia	9
6. RESULTADOS	9
7. DISCUSIÓN	17
7.1. Comparación de los artículos	17
7.2. Limitaciones o esquema DAFO	21
7.3. Fortalezas o esquema DAFO	21
7.4. Implicaciones para la práctica clínica	22
7.5. Futuras líneas de investigación	22
8. CONCLUSIONES	22
9. BIBLIOGRAFÍA	23

ÍNDICE ABREVIATURAS

CR: Cirugía Refractiva

CXC: Quimiocina

D: Dioptrías

DCN: Dolor Corneal Neuropático

DOC: Dolor Ocular Crónico

DON: Dolor Ocular Neuropático

HT: *High threshold* o alto umbral

IASP: *International Association for the Study of Pain* o Asociación Internacional para el Estudio del Dolor

IL: Interleucina

JBI: *Joanna Briggs Institute* o Instituto Joanna Briggs

LASIK: *Laser-assisted in situ keratomileusis*

LT: *Low threshold* o bajo umbral

NGF: *Nerve Growth Factor* o Factor de Crecimiento Nervioso

OS: Ojo Seco

SP: Sustancia P

TENS: *Transcutaneous Electrical Nerve Simulation* o Estimulación Nerviosa Eléctrica Transcutánea

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Dolor crónico

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor o *International Association for the Study of Pain* (IASP) define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial (1). A su vez, el dolor crónico ha sido definido como aquel que dura más de tres meses o que persiste más allá de la recuperación o cicatrización de los tejidos o la resolución de la enfermedad subyacente, siendo resultado de una combinación de distintos factores biológicos, psicológicos y sociales, que de manera general requieren un tratamiento multifactorial (2,3).

Existen tres principales categorías para clasificar el dolor crónico: nociceptivo, neuropático y nociplástico (4).

El dolor nociceptivo es resultado de la actividad de las vías neuronales, es secundario a estímulos reales o que podrían ser potencialmente dañinos para el tejido. Suele ser la forma más común de dolor dentro del dolor crónico. Un ejemplo es la artritis (4).

El dolor neuropático es definido por la IASP como: “el dolor causado por un daño o enfermedad afectando el sistema nervioso somatosensorial”. Tiende a estar asociado con anomalías sensoriales, como alodinia o entumecimiento. Encontramos en este grupo la neuropatía diabética (4).

El dolor nociplástico es el que surge de un procesamiento anormal del dolor, sin que exista ninguna evidencia clara de un daño tisular o alguna patología que involucre el sistema somatosensorial (4).

En cuanto a la estimación de la prevalencia del dolor crónico, ésta varía de unos estudios a otros, pero todos estiman entre un 12% y 42% de prevalencia a nivel mundial en individuos mayores de 18 años. En el caso de Europa, ésta se encuentra entre el 12% y 30% y, en cambio, en España está entre el 12% y 17,25% (5). Además, existen ciertos factores asociados al padecimiento del dolor crónico. Entre ellos encontramos la edad, ya que existe una mayor afectación en pacientes de edad avanzada antes que en adolescentes y niños. También, otro factor asociado es el factor sexual, puesto que en las mujeres se observa una mayor tendencia a experimentar dolor crónico en comparación con los hombres. Por otro lado, existen otros factores a tener en cuenta: la etnia y ambiente cultural, los cuales generan variaciones muy complejas. Un estudio realizado en Reino

Unido con una muestra de 500.000 individuos mostró que los caucásicos padecían menos dolor crónico que los asiáticos, población negra o población de etnia mixta (2,6).

1.2. Dolor ocular crónico

El dolor ocular es uno de los síntomas presentes en una gran variedad de patologías y, en particular, en aquellas en las cuales existe una afectación del tejido del segmento anterior del ojo y la órbita. Actualmente, el número de manipulaciones de la superficie ocular ha incrementado notablemente dentro de las clínicas mediante las cirugías, con el uso lentes de contacto, etc. así como, a través de la creciente exposición a ambientes artificiales (aire acondicionado, dispositivos de visualización,...). Todo ello, ha hecho que el interés de los profesionales por desarrollar un conocimiento más amplio acerca del dolor ocular aumente, para llegar así a comprenderlo de una manera más integral (7).

De forma general, el dolor ocular se divide en dos categorías: dolor nociceptivo o fisiológico y dolor neuropático (7,8). La forma más común en la que se piensa al imaginarse una lesión ocular, es en la cual se genera una herida local, ya sea mediante la acción de agentes externos físicos o químicos. Esto es lo que se correspondería con el dolor nociceptivo o fisiológico, el cual es resultado de la inflamación y el daño tisular, y que genera el dolor agudo (7,8).

Sin embargo, en otras ocasiones el dolor no posee su origen en una herida o daño tisular, aunque sí puede ocurrir, sino que tiene su origen en un daño o una perturbación de carácter funcional en los elementos de detección y procesamiento de los estímulos nociceptivos. Este tipo de dolor es el que se corresponde con el dolor crónico, y recibe otros nombres como neuralgia corneal, síndrome de dolor ocular o alodinia corneal, entre otros (7-9).

Con el objeto de entender correctamente cómo se genera el dolor ocular, se debe conocer el sistema sensorial del ojo y la inervación del globo ocular. Ésta está dada por el nervio trigémino dividido en tres ramas: nervio nasociliar, nervio frontal y nervio lagrimal. La gran mayoría de la inervación es recibida por la córnea, tiene entre 315.000 a 600.000 terminaciones nerviosas. Para hacernos una idea clara de esta cifra, podemos compararlo con la piel, teniendo la córnea una inervación entre 300 y 400 veces mayor (10).

En lo referente a la inervación corneal, los haces nerviosos penetran por la periferia de la córnea y continúan ramificándose dando un giro de 90 grados, acabando en la superficie ocular. Este hecho determina la singular ubicación de las terminaciones nerviosas libres

corneales entre la superficie de las células epiteliales, muy cerca de la superficie ocular, lo cual las hace extremadamente vulnerables a los agentes externos y ambientales (8).

La córnea posee tres tipos de nociceptores. Un 70% consiste en nociceptores polimodales, que serán los encargados de transmitir estímulos tanto de dolor crónico como agudo, y que se activarán a través de fuerzas mecánicas, pero también mediante otros estímulos como calor, contacto con sustancias ácidas o básicas o químicos. Un 20% corresponde a mecanorreceptores, se activarán con la presión continua ejercida por un cuerpo extraño alojado en la córnea y transmitirán dolor agudo. Éstos son los más rápidos en conducir el estímulo. En último lugar, un 10% serán receptores térmicos con sensibilidad al frío (7,8,10).

A continuación, se muestra una imagen (*Imagen 1*) que pretende representar de manera esquemática cómo actúan los nociceptores de la córnea tras una lesión e inflamación de la superficie ocular. Tras generarse la lesión, la inflamación activa a los nociceptores polimodales de manera directa, lo que provoca dolor y en el caso de que las fibras de estos nociceptores estuvieran dañadas, se generaría dolor de carácter neuropático. Un daño en el nervio ocasionaría en los termorreceptores de frío de bajo umbral o *low threshold* (LT) una actividad anormalmente alta, que provocaría la sensación de sequedad con un componente de enfriamiento; mientras tanto los termorreceptores de frío de alto umbral o *high threshold* (HT) se activarían de manera espontánea, originándose sensaciones desagradables o dolorosas de sequedad ocular. Sin embargo, la inflamación por sí sola tiende a eliminar la actividad de impulso de ambos termorreceptores de frío (7).

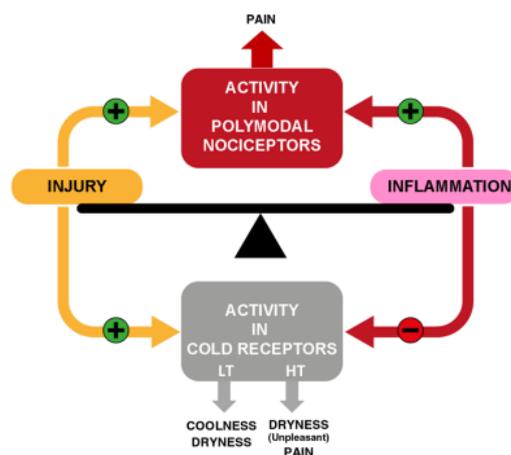


Imagen 1. Esquema del efecto de la inflamación y daño de las terminaciones nerviosas corneales. En la zona inferior se encuentra representada la actividad de los termorreceptores de frío, en la zona superior la actividad de los nociceptores polimodales, en el lado izquierdo el daño y en el derecho la inflamación (7).

1.3. LASIK

Los errores refractivos son muy comunes dentro de la población a nivel mundial, afectando a un gran número de individuos. Es por ello, que el interés por el desarrollo de métodos para corregir estos errores en la visión ha sido y sigue siendo relevante. Puede que se corrija mediante el empleo de lentes de contacto o lentes oftálmicas, pero también existen métodos quirúrgicos como las cirugías refractivas (CR) (11).

Al tratarse la córnea de la estructura más accesible del globo ocular y ofrecer dos tercios del poder de refracción del ojo, la cirugía corneal se mantiene como el principal método de corrección de errores refractivos en el ámbito quirúrgico (11,12).

Dentro de las CR encontramos el *Laser-assisted in situ keratomileusis* (LASIK), el cual se ha convertido en una técnica ampliamente realizada (13).

Durante este procedimiento (*Imagen 2*) se crea un flap corneal del tamaño de una lente de contacto haciendo uso de un láser especial o a veces empleando un microqueratomo, que es un instrumento automático que realiza un corte en la córnea. Seguidamente, se realiza una ablación del estroma empleando un láser excímer que nos permite modificar el estroma corneal. La cantidad de tejido que se elimina puede variar constantemente a través de toda la superficie corneal. Por último, el flap corneal creado se vuelve a unir a la córnea espontáneamente (12).

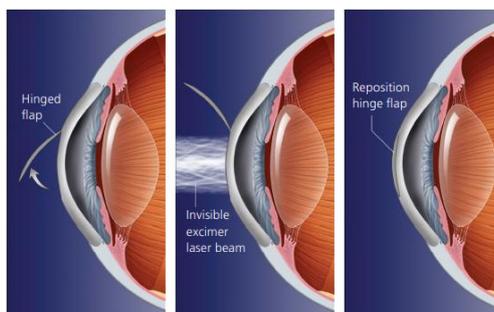


Imagen 2. Procedimiento LASIK. En la primera secuencia se muestra el flap, en la segunda el haz invisible del láser excímer y, por último, la reposición del flap creado (12).

En lo referente a la selección de los pacientes, se seleccionarán a aquellos que se encuentran por encima de los 18 años y que hayan tenido una refracción estable en el último año. Se debe tener en cuenta que, en pacientes embarazadas o lactantes, con diabetes mellitus mal controlada o en tratamiento con dosis altas de esteroides, la refracción puede verse modificada o fluctuar con más frecuencia. Es por ello que, el

LASIK quedará descartado en ellos. Además, en lo referente a las dioptrías (D), se seleccionarán a los pacientes con no más de 5 D de astigmatismo, no más de 6 D de hipermetropía y no más de 12 D de miopía (12).

En cuanto a las contraindicaciones para la realización de LASIK, existen dos grupos: uno de carácter absoluto y otro de índole relativa. Dentro del primer grupo que engloba las contraindicaciones absolutas, están las anomalías corneales, enfermedades oculares externas como el embarazo o lactancia, cataratas, diabetes mellitus mal controlada, glaucoma mal controlado y enfermedades autoinmunes sistémicas mal controladas. Y, por otro lado, respecto a las contraindicaciones relativas encontramos la cicatrización anormal de heridas (como queloides), diabetes mellitus, glaucoma, historial de queratitis herpética o enfermedades autoinmunes sistémicas (12).

Durante la evaluación preoperatoria, es importante recordar al paciente que mantenga unas expectativas reales acerca de los resultados tras la cirugía, ya que puede que no se corrija completamente y se requiera el uso de gafas o lentes de contacto incluso tras el LASIK. Asimismo, existen posibles complicaciones potenciales tras la realización del procedimiento (12).

Algunas de estas complicaciones son infecciones, crecimiento epitelial interno, queratitis lamelar difusa, “arrugas” en el flap creado o síntomas visuales como destellos, halos o reducción de la sensibilidad al contraste. Pero, entre las más importantes encontramos el dolor ocular crónico (DOC) (12,14).

Es muy común que, tras la cirugía, debido a la modificación de la topografía corneal, se produzcan cambios en la producción y distribución lagrimal, y se genere ojo seco (OS). Por lo general, estos síntomas se resuelven en los 6-12 meses posteriores. Pero el problema se genera cuando se diagnostica al paciente con OS y no se resuelve en el tiempo estimado con el tratamiento adecuado. Es entonces cuando se puede sospechar de DOC o neuralgia corneal. Éste va acompañado de dolor, disconfort, incomodidad, fotoalodinia, ardor, irritación, sequedad y sensación de arenilla, síntomas comunes en la enfermedad del OS (15,16).

En ciertos casos, puede que el dolor neuropático generado no se halle aislado, sino que se presente de manera conjunta con dolor nociceptivo, ya que puede prevalecer una afectación residual de los nociceptores (15).

2. JUSTIFICACIÓN

A la hora de corregir errores refractivos mediante la CR el empleo de la técnica LASIK es muy común. Su uso extendido no exime de la existencia de posibles complicaciones. De hecho, existen múltiples complicaciones y entre ellas encontramos el DOC o neuralgia corneal. En un gran número de ocasiones el dolor ocular postoperatorio ha sido subestimado por la comunidad científica, argumentándose que, al ser el trauma quirúrgico limitado comparado con otras cirugías, el dolor es bajo o incluso inexistente. El hecho de desestimar el dolor que los pacientes padecen tras la intervención conlleva a un tratamiento insuficiente del mismo (17).

Este pobre e inadecuado tratamiento del dolor genera un elevado impacto en la vida de los pacientes, no sólo a nivel físico sino también mental. A raíz de ello muchos pacientes experimentan insomnio, deterioro de las relaciones sociales e incluso interfiere dentro de la realización de actividades de la vida diaria tales como leer o conducir. Sin embargo, las consecuencias más graves son aquellas que afectan a la salud mental, originando trastornos como ansiedad y depresión, los cuales en los casos más graves pueden acabar en un desenlace fatal para la vida del paciente (18,19).

Según un estudio realizado en el 2021 en Nueva York, se describe que de alrededor de las 16.000 intervenciones de LASIK que llevo a cabo un único cirujano de enero de 1996 hasta abril del 2021, se pudieron identificar 18 casos de DOC tras la intervención. Lo cual, nos indica una prevalencia de DOC post LASIK del 0.00011% o 1 de cada 900 pacientes (20). Visto de esta manera parece una complicación rara con poca prevalencia. Pero ¿qué ocurriría si ampliásemos el estudio y lo llevásemos a nivel nacional o incluso mundial? Pues que las cifras se multiplicarían, aumentándose exponencialmente. Esto se puede deducir fácilmente teniendo en cuenta, por ejemplo, las cifras de LASIK en Estados Unidos en 2016, las cuales alcanzaron aproximadamente 800.000 procedimientos en un año (21).

Por otro lado, se debe tener en cuenta que la gran mayoría de las veces este dolor no tiene como origen una mala praxis del procedimiento, sino que se hace presente por las características propias del paciente. Existen estudios que han descrito el fenotipo de pacientes que pueden desarrollar con mayor probabilidad dolor tras intervenir mediante LASIK. Aun así, se concluyó con la dificultad de señalar de forma aislada ciertas

características como predictivas de padecer dolor y se recalcó la importancia de tener en cuenta factores de riesgo e historia clínica del paciente (22).

Por último, a la hora de buscar tratamientos para tratar el DOC post LASIK, se observan múltiples terapias y fármacos. En muchas ocasiones, estos tratamientos no generan ningún cambio visible en el dolor del paciente. Tal es la búsqueda de un tratamiento que pueda disminuir incluso mínimamente el dolor que sienten los pacientes, que se han realizado estudios con el uso de anticonvulsivantes y antiepilépticos. De hecho, se han observado efectos beneficiosos especialmente de la gabapentina y pregabalina (20,23,24).

Por todo ello, y a pesar de la extensa literatura que aborda el DOC post LASIK, se hace necesaria la presente revisión sistemática para dar a conocer el cómo se genera el dolor crónico a partir de la intervención LASIK y los distintos mecanismos nerviosos corneales que entran en juego en ello. También, se pretenden describir los posibles tratamientos o estrategias a llevar a cabo. Es vital no minimizar ni subestimar el dolor sufrido por los pacientes, y ser capaz de evaluarlo correctamente y ofrecer un tratamiento adecuado, teniendo en cuenta la representación individual del dolor en cada uno de los pacientes.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cómo se genera el DOC tras la intervención con LASIK? ¿Cuál es su tratamiento? El esquema de metodología de paciente, intervención, comparador y outcome o resultado denominado PICO empleado en este estudio se puede ver representado en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Esquema PICO

Paciente	Pacientes operados de LASIK con DOC
Intervención	DOC post LASIK
Comparador	No procede
Outcome	Causas a nivel corneal del DOC y los posibles tratamientos para el DOC post LASIK

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Evaluar la calidad y metodología de la evidencia científica presente sobre el DOC post LASIK.

4.2. Objetivos Específicos

1. Identificar las posibles causas y mecanismos de acción a nivel corneal del DOC producido tras la realización de LASIK.
2. Determinar los tratamientos para el DOC.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño

Para la realización del trabajo se ha llevado a cabo una revisión sistemática teniendo en cuenta la literatura existente acerca del DOC post LASIK. También se han consultado otras revisiones sistemáticas y estudios científicos que abordan el tema.

5.2. Estrategia de búsqueda

Se ha realizado una búsqueda sistemática y automatizada en las siguientes bases de datos de Ciencias de la Salud: Cochrane Library, PubMed, Dialnet, CINAHL, Scielo, WOS y Google Académico. Se emplearon como descriptores los términos: dolor (pain), ojo (eye), ocular, crónico (chronic), neuropático (neuropathic), cirugía refractiva (refractive surgery) y LASIK. Por último, se empleó el operador booleano “AND”.

5.3. Criterios de selección

En lo referente a los criterios de inclusión y exclusión empleados, se han incluido aquellos artículos acerca del LASIK, que bien lo tratan de manera exclusiva, o lo incluyen junto a otros tipos de CR. Por consiguiente, se han excluido aquellos artículos que sólo abarcan otras CR sin incluir el LASIK. También, se han incluido aquellos artículos a los que se ha tenido acceso completo, publicados entre el 2015- 2022 en inglés y castellano. Todos aquellos artículos publicados antes de enero del 2015 y posteriores a diciembre del 2022 se han excluido. En cuanto a género o raza, se han incluido aquellos artículos que incluyen tanto a mujeres como a hombres en sus estudios, y que son de raza caucásica, hispana o asiática, excluyéndose los que sólo incluyen a mujeres o a hombres y pertenecientes a otra raza que no fuera las indicadas anteriormente. Además, se ha tenido en cuenta la edad

de los participantes de los estudios, teniendo en todos aquellos seleccionados más de 18 años. Asimismo, se han descartado los artículos que emplean a embarazadas durante el estudio.

5.4. Herramientas para la evaluación de la evidencia

La calidad metodológica de los artículos seleccionados se analizó según los criterios establecidos por los Niveles de Evidencia (25) y los Grados de Recomendación (25) según el Instituto Joanna Briggs o *Joanna Briggs Institute* (JBI).

6. RESULTADOS

Se empleó una estrategia de búsqueda en distintas bases de datos científicas: Cochrane Library, PubMed, Dialnet, CINAHL, Scielo, WOS y Google Académico. Esta búsqueda fue delimitada haciendo uso de los filtros y palabras clave indicadas anteriormente, obteniendo un total de 27.977 artículos y se procedió a su cribado. Durante éste, se excluyeron aquellos artículos según el título y por duplicados, quedando 89 artículos. A continuación, se procedió a examinar el resumen de estos artículos. Tras ello se seleccionaron 44 artículos, de los cuales 24 fueron posteriormente eliminados después de examinar el texto completo. Obteniendo, por ello, 20 artículos (*Figura 1*).

Los artículos seleccionados identificaron las posibles causas y mecanismos de acción a nivel corneal del DOC producido tras la realización de LASIK, así como los tratamientos para el DOC (*Tabla 2*).

Causas y mecanismos de acción a nivel corneal del DOC tras LASIK

Un 4,76% de los estudios identificados correlacionaron la presencia de moléculas inflamatorias y relacionadas con el dolor presentes en la lágrima con el padecimiento de DOC. Durante la realización del procedimiento LASIK se dañan los nociceptores de la córnea. Estos nociceptores poseen funciones vitales como el mantenimiento y preservación del film lagrimal. Es por ello, que el estudio de los elementos moleculares del film lagrimal posee un papel fundamental para conocer por qué se genera el DOC post LASIK (26).

Por otro lado, un 22,58% de los estudios seleccionados estudió de manera generalizada el DOC, teniendo en cuenta la anatomía corneal y su fisiopatología. Las terminaciones corneales se encuentran entre las células epiteliales superficiales y muy cerca de la

superficie corneal haciéndolas, por lo tanto, susceptibles a sufrir daños debido a la exposición ambiental y a los estímulos que reciben (27-33).

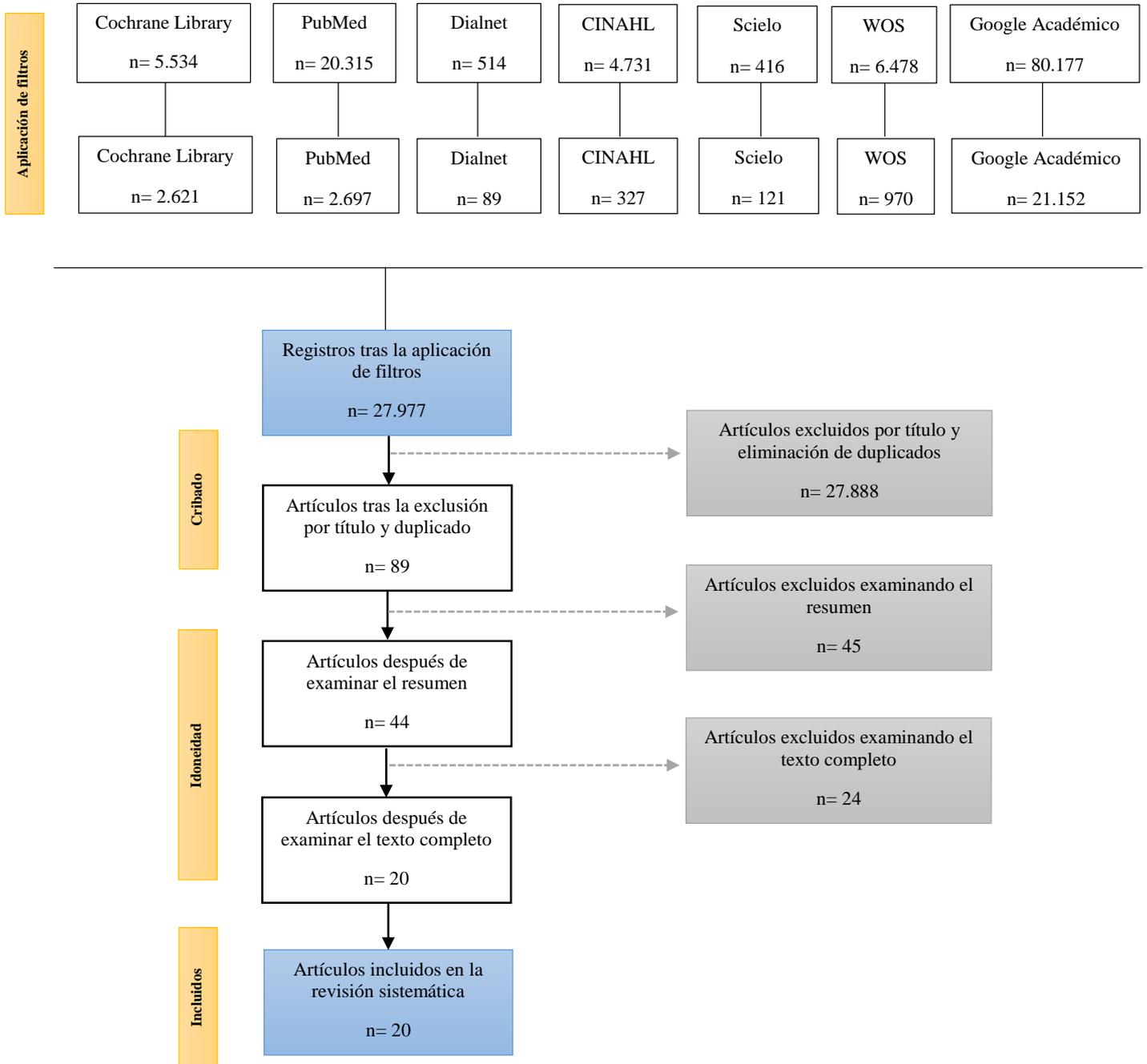


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los artículos

Además, un 4,76% de los estudios realizó una observación y análisis de una serie de casos de pacientes con dolor neuropático ocular tras la realización de LASIK. Se concluyó con

la existencia de múltiples factores de riesgo relacionados con la demografía y el historial médico de los pacientes estudiados (20).

Un 4,76% de los estudios seleccionados, intentó hallar una relación entre la genética y el DOC. Los resultados del estudio finalizaron sin hallar una causa genética específica que pudiera explicar las causas del desarrollo del DOC, ya que su patogénesis es complicada (34).

En último lugar, un 4,76% de los estudios intentó desarrollar un fenotipo de paciente teniendo en cuenta sus características clínicas tras haber desarrollado DOC posteriormente a ser intervenidos de CR. La finalidad es excluirlos de ser candidatos a la CR o al menos ser informados adecuadamente de las complicaciones (22).

Tratamientos para el DOC

Dentro de los posibles tratamientos para el DOC, se han hallado múltiples terapias según los artículos seleccionados.

Como tratamiento del DOC encontramos inyecciones peri-oculares. Se ha estudiado la inyección peri-ocular de ozono medicinal y procaína vía subcutánea, obteniéndose excelentes resultados en la resolución de la sintomatología, sin presentarse ningún efecto adverso o tóxico (35). Por otro lado, se ha estudiado emplear estas inyecciones con bupivacaína y acetato de metilprednisolona, alcanzando resultados inmediatos en el cese del dolor (36).

El empleo de dexametasona intracanalicular también se ha descrito. La utilización de corticoesteroides de aplicación tópica para tratar la inflamación postquirúrgica es común, pero en la actualidad se ha agregado su uso vía intraocular mediante inyecciones durante 30 días para tratar el dolor y la inflamación, obteniéndose buenos resultados. Las dosis van variando en función del paciente a tratar y de manera general es bien tolerada (37).

Continuando con los tratamientos, en numerosas ocasiones se hace uso de fármacos anticonvulsivantes y antidepresivos. Entre ellos la pregabalina, la gabapentina y la nortriptilina. Referente al uso de la pregabalina, no se han hallado resultados de que su uso disminuya el dolor ocular y se promueva la regeneración nerviosa corneal (38). Contrario a la pregabalina, el uso de gabapentina para el tratamiento del DOC si ha obtenido buenos resultados (39).

Por último, se ha observado la eficacia y tolerabilidad de la nortiptilina en el tratamiento del DOC. Se observó disminución del dolor padecido en las horas posteriores a la administración, pero se describen efectos secundarios relevantes como náuseas, cefalea, xerostomía y taquicardia, entre otros (40).

El uso de drogas como los opioides es muy común en el manejo del DOC. Se ha estudiado el empleo de opioides como el fentanilo en infusiones intratecales junto a la bupivacaína, obteniéndose resultados a largo plazo para la mejoría del dolor (41). De la misma manera, se ha experimentado con la administración de cannabinoides para el tratamiento del DOC, a pesar de no haberlo hecho a fondo a nivel corneal (42). En estos últimos años, se han desarrollado nuevas drogas para el tratamiento del DOC (29).

Asimismo, el uso de terapias tópicas se halla ampliamente extendido. Para ello se hace uso de antiinflamatorios, y factores tróficos, entre otros. Pero en ocasiones no todos los pacientes responden bien a ellos. Esto se ha relacionado con el estatus del sistema nervioso corneal. Igualmente, se ha hecho uso de lágrimas de sueros autólogos relacionando su efecto con el Factor de Crecimiento Nerviosos o *Nerve Growth Factor* (NGF) (27).

En relación con el tratamiento haciendo uso de medicación oral, se lleva a cabo en muchas ocasiones. Se ha hablado ya del uso de antidepresivos, pero también encontramos ligandos delta del canal α_2 del calcio y ácidos grasos omega-3. La primera línea de actuación serían los antidepresivos, pero éstos se suelen asociar a los ligandos delta del canal α_2 del calcio y a la ingesta elevada de ácidos grasos omega-3 (27).

Para el tratamiento del DOC se pueden emplear otras terapias, como la Estimulación Nerviosa Eléctrica Transcutánea o *Transcutaneous Electrical Nerve Simulation* (TENS). Esta técnica se ha empleado en conjunto con otros métodos de tratamiento del dolor como fármacos (43).

Tabla 2. Principales características de los artículos seleccionados

<u>Referencia</u>	<u>Diseño</u>	<u>País</u>	<u>Muestra</u>	<u>Objetivos</u>	<u>Conclusiones</u>	<u>Niveles de Evidencia (25)</u>	<u>Grados de Recomendación (25)</u>
Blanco-Vázquez M. y col (2022) ²⁶	Estudio transversal	España	180 hombres y mujeres con una edad media de 51,0 ±14,7 años divididos en 5 grupos con distintas características	Analizar moléculas relacionadas con la inflamación y el dolor presentes en las lágrimas de pacientes con DOC asociado a OS y/o a una CR corneal previa	Los hallazgos encontrados sugieren que un estudio más amplio de las citoquinas lagrimales y los neuromoduladores permitirá una mayor comprensión de cómo pueden servir como biomarcadores del DOC	4	A
Galor A. y col (2022) ²⁷	Revisión bibliográfica	EE.UU, Francia	No procede	Mostrar la fisiología, etiología, prevalencia, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento del DOC	Se hace vital diferenciar las causas que generan el DOC, así como realizar ensayos con medicaciones oculares que no posean efectos adversos	1	A
McKay TB. y col (2019) ²⁸	Artículo de revisión	EE.UU	No procede	Describir los recientes frecuentes avances en el estudio del dolor corneal que deberían ser considerados en el desarrollo de un modelo funcional	Es fundamental conocer y entender la estructura y dinámica del tejido corneal para poder crear modelos adecuados para probar en ellos nuevos tratamientos para el DOC	1	A
Ebrahimiadib N. y col (2020) ²⁹	Revisión bibliográfica	Irán	45 artículos incluyendo revisiones, metaanálisis y ensayos clínico aleatorizados	Exponer la anatomía, fisiopatología, epidemiología, evaluación y tratamiento del DON	El DON es en numerosas ocasiones confundida con OS, es por ello que se debe considerar su sintomatología y tomar medidas preventivas tanto como terapia	1	A

Galor A. y col (2018) ³⁰	Revisión sistemática	EE.UU	No procede	Resaltar las similitudes entre el OS y el DON, centrándose en las características clínicas, la función somatosensorial y la fisiopatología	Se determina que el OS se halla en relación con mecanismos neuropatológicos, mientras los hallazgos de la superficie ocular indican que la lágrima y la inflamación juegan un papel fundamental en el DON	1	A
López Tejedor AM. (2019) ³¹	Revisión sistemática	España	Análisis de 22 artículos tras realizar el filtrado	Conocer la gravedad del DOC postoperatorio	Existencia de casos de DOC postoperatorio tras cirugías refractivas, enucleaciones y evisceraciones	1	A
Roshental P. y col (2016) ³²	Revisión bibliográfica	EE.UU	No procede	Realizar una revisión acerca de la literatura existente sobre el DON	Se plantea una apertura del paradigma existente acerca del DON, con el fin de poder desarrollar tratamientos más específicos	1	A
Rusciano D. y col (2022) ³³	Artículo de revisión	Italia, EE.UU	No procede	Exponer la etiología y los diferentes enfoques de tratamiento para el dolor corneal	Los artículos empleados son capaces de representar la importancia del dolor corneal	1	A
Moshirfar M. y col (2021) ²⁰	Estudio retrospectivo de una serie de casos	EE.UU	18 hombres y mujeres con DCN post LASIK con edad media de 39,5 años	Presentar una serie casos de una clínica donde se realizó LASIK para observar la demografía, síntomas, antecedentes, exámenes clínicos y tratamientos	Se observó que ciertos factores como condiciones neuropsiquiátricas, historial previo de síndromes de dolor, condiciones autoinmunes e hipotiroidismo puede predisponer para padecer DCN	4	A
Yuan JH. y col (2020) ³⁴	Estudio de casos	EE.UU	21 hombres y mujeres de 20 familias no relacionadas con dolor persistente tras CR	Investigar la contribución de los factores genómicos en la patogénesis de la neuralgia corneal padecida por los pacientes	No se halló ningún gen/variante común entre los casos	4	A

Vázquez A. y col (2022) ²²	Estudio transversal observacional	España	104 hombres y mujeres con sintomatología como migrañas, ansiedad, depresión, así como síndromes de sensibilización central	Describir las características clínicas de los pacientes con OS y dolor tras someterse a CR	El DOC y el DON fueron diagnosticados en el 78,8 % y el 63,5%, respectivamente, de los pacientes que acudieron por OS persistente tras CR	4	A
Alfonzo Alberti I. (2019) ³⁵	Estudio de casos	Venezuela	Mujer de 29 años de edad diagnosticada de DON de más de 6 meses de evolución	Estudio de la efectividad de inyecciones peri-oculares de ozono medicinal y procaína para el tratamiento de DON	Se concluye que las inyecciones son efectivas, fáciles y sin efectos secundarios	4	A
Duerr ERH.y col (2019) ³⁶	Estudio de casos	EE.UU	Hombre de 66 años con historial de 7 años de dolor ocular izquierdo y fotofobia	Resolución de un caso de DOC tras el bloqueo de nervios periféricos	El DOC es una condición debilitante, y el bloqueo de nervios periorbitales puede permitir aliviar el dolor y debería ser considerada como una opción de tratamiento potencial tras el fallo de otros métodos médicos	4	A
Lee A. y col (2020) ³⁷	Revisión sistemática	EE.UU	36 artículos de naturaleza variada	Revisar la bibliografía existente acerca de la eficacia del uso de dexametasona intracanalicular para el tratamiento del dolor ocular postquirúrgico	El inserto de dexametasona intracanalicular es eficaz y bien tolerado, en general, lo cual la convierte en una opción prometedora para el tratamiento del dolor ocular	1	A
Galor A. y col (2019) ³⁸	Estudio piloto aleatorizado prospectivo	EE.UU	43 hombres y mujeres mayores de 18 años ninguno diabético	Evaluar si la administración de pregabalina perioperatoria puede reducir el dolor ocular tras 6 meses de la realización de LASIK	Se determina que la intervención no reduce ni la frecuencia ni la severidad de sintomatología ocular tras LASIK	1	A

Michael R. y col (2020) ³⁹	Estudio de casos	EE.UU	Hombre de 37 años con dolor de 8 semanas de duración tras la realización de LASIK	Observar los efectos de la gabapentina para el tratamiento del DON tras 3 semanas de tratamiento	Se recalca la importancia de la gabapentina y de las evaluaciones psicosociales de los pacientes con DON	4	A
Ozmen MC. y col (2020) ⁴⁰	Estudio retrospectivo de cohortes	EE.UU	30 hombres y mujer con una edad media de 53,1 ±18,5 años	Evaluar la eficacia y la tolerabilidad de los tricíclicos antidepresivos, nortriptilina, en el tratamiento del DCN	El uso de nortriptilina fue efectivo a la hora de tratar el DCN en aquellos pacientes sin respuesta a otras terapias	3	A
Hayek SM. y col (2016) ⁴¹	Estudio de casos	EE.UU	Mujer de 30 años con historial de 7 años de queratoneuralgia tras realización de LASIK en ambos ojos	Describir el tratamiento exitoso de DCN refractario con técnicas de neuromodulación	La administración intratecal de bupivacína y dosis bajas de fentanilo en la columna cervical superior puede ser eficaz para controlar el DOC	4	A
Sanz San José L. (2017) ⁴²	Revisión sistemática	España	Análisis de 12 artículos	Determinar las causas del DON, mostrar el uso de cannabinoides con fines terapéuticos y compararlo con otros tratamientos	Las causas del DOC son variadas, y el uso de cannabinoides aunque presenta resultados óptimos queda relegado por otros tratamientos	1	A
Zayan K. y col (2020) ⁴³	Estudio retrospectivo	EE.UU	10 hombres y mujeres veteranos con una media de edad de 47,5 años	Se pretende observar los efectos a largo plazo del uso de TENS para el tratamiento del dolor ocular	El empleo de TENS puede ser integrado en el tratamiento a largo plazo del dolor ocular con mejoras en la intensidad del dolor	3	A

LASIK = Laser-assisted in situ keratomileusis; DON = Dolor Ocular Neuropático; DOC = Dolor Ocular Crónico; OS = ojo seco; DCN = Dolor Corneal Neuropático; CR = Cirugía Refractiva; TENS = Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

7. DISCUSIÓN

7.1. Comparación de los artículos

En relación con las causas y mecanismos de acción a nivel corneal del DOC tras LASIK, se han obtenido múltiples causas que pueden ser las que originan el dolor después de la intervención. En primer lugar, se debe tener en cuenta la anatomía y la fisiología corneal. La mayoría de los autores están de acuerdo en que el daño generado por el LASIK a nivel corneal provoca que estas terminaciones se vean dañadas, generando así dolor. Además, se debe tener en cuenta la amplia distribución que existe de nociceptores a nivel corneal, lo que permite una rápida monitorización de la superficie corneal, de su lubricación y de los daños producidos. De tal manera, que tras generarse el daño con el LASIK la actuación es inmediata (27-33).

A continuación, en el film lagrimal y en el epitelio conjuntival aparecerán distintas citoquinas y moléculas inflamatorias y en relación con el dolor, debido al daño generado. Estas citoquinas han sido estudiadas en profundidad en uno de los estudios seleccionados (26), aunque varios de ellos resaltan su importancia (27,28). Algunas de las estudiadas son Interleucina (IL)-10, Sustancia P (SP) e IL-8/quimiocina ligando (CXCL) 8, entre otras. Una elevación de IL-10 está asociada a una disminución de la hiperalgesia, pero un único estudio se relacionó directamente con la propia cirugía (26). El neuropéptido SP se halla implicado en la inflamación neurogénica y la modulación de la transmisión del dolor, de igual manera promueve la migración y proliferación de las células del epitelio corneal. Un aumento del mismo durante la realización de LASIK se ha relacionado con una disminución de densidad del nervio. Según uno de los artículos, se nos indica que la IL8/CXCL8 es una molécula asociada al dolor que induce a la hipersensibilidad nociceptiva persistente junto a otras moléculas. Éste es liberado durante la regeneración post LASIK, esto hace que se liberen factores como el NGF, el cual en ocasiones se emplea para restaurar la integridad corneal y mejorar la sensibilidad corneal de manera tópica (26).

Asimismo, se han realizado estudios que han intentado hallar factores de riesgo que predisponen a padecer DOC. Dentro de los factores de riesgo, se describieron algunos como el sexo y la etnia. Se expone que existe un mayor factor de riesgo en las mujeres, así como se observa una mayor incidencia en pacientes de raza asiática (20).

También se ha expuesto que distintas condiciones neuropsiquiátricas tales como la ansiedad, la depresión, y el síndrome de estrés postraumático, así como otras enfermedades sistémicas como la fibromialgia o enfermedades autoinmunes, se encuentran en relación con un mayor riesgo de padecer DOC. Respecto a las enfermedades psiquiátricas, desarrollar DOC puede generar un empeoramiento de las mismas, si ya se padecían previamente, e incluso generar que el paciente llegue a determinar acabar con su vida a causa del malestar experimentado (20).

Dentro de uno de los artículos seleccionados, los autores intentaron hallar una relación genética con el padecimiento de DOC sin resultados concluyentes. Pero sí se detectaron múltiples variantes de genes relacionados con el dolor y en los genes del colágeno corneal, y se encontró un gen asociado empleando test de asociación basadas en genes. Lo cual genera la necesidad de realizar más investigaciones (34).

Por otro lado, es un hallazgo reciente el interés de conocer un fenotipo de paciente con la finalidad de explicar de manera más específica los efectos secundarios o poder descartar a estos pacientes de la intervención de LASIK para la corrección de errores refractivos. A pesar de haberse estudiado no se ha podido hallar un resultado concluyente. Aun así, se obtuvieron resultados interesantes como que la gran mayoría de los pacientes refieren padecer dolor inmediatamente tras la intervención, pero que éste se agrava considerablemente con el tiempo. Esto lleva a plantearse la hipótesis de una posible relación entre empeoramiento y paso del tiempo, pero esto no se ha estudiado de manera específica (22).

En cuanto a los posibles tratamientos para el DOC existe una unanimidad en la selección de los mismos. Además, éstos pasan por inyecciones peri-oculares, toma de fármacos orales o tratamientos tópicos, así como otras terapias. Se debe resaltar la importancia de llevar a cabo una estrategia multimodal en el tratamiento del DOC, ya que todos los métodos hallados no se realizan de manera aislada sino en relación los unos con los otros (27,29,35-42).

Algunos autores destacan los buenos resultados obtenidos a través de la realización de inyecciones peri-oculares, sobre todo en aquellas que emplean ozono medicinal y procaína vía subcutánea. Se describe que el efecto del ozono medicinal, por mecanismos aún desconocidos, actúa regulando la expresión de los genes inflamatorios y que generan apoptosis. La base del uso de este tratamiento, se haya en su abordaje de bajo riesgo y de

fácil aplicación para el oftalmólogo, generando así efectos secundarios mínimos o inexistentes (35). También se pueden realizar empleando bupivacaína y acetato de metilprednisolona. En este caso el efecto que se provoca es el bloqueo reversible de los canales de sodio por la acción de la bupivacaína, la cual previene la despolarización y la generación del potencial de acción. La adición de la metilprednisolona mejora el efecto terapéutico del bloqueo. De nuevo, sus beneficios son el bajo riesgo y técnica sencilla, del mismo modo que no requieren un equipo complejo para llevarlas a cabo (36). Igualmente, el uso de corticoides en estas inyecciones como la dexametasona pero de forma intracanalicular obtiene buenos resultados (37).

El uso de fármacos anticonvulsivantes y antidepresivos es recurrente en el tratamiento del DOC, según la opinión de múltiples autores, habiéndose obtenido resultados con el uso de la pregabalina, la gabapentina y la nortriptilina. Pero se destaca la importancia de tener en cuenta que muchos de los pacientes debido a la sintomatología del dolor ocular acaban con tratamientos psiquiátricos, ya que se generan muchos problemas en el ámbito personal y en el desarrollo de las actividades de la vida diaria (39,40).

Se describe el empleo de opioides por varios autores, como el uso de fentanilo en infusiones intratecales. Pero esta técnica presenta ciertos inconvenientes. Por un lado, se tiene que estar pendiente de la infusión y de la correcta colocación del catéter y por otro, es fundamental controlar las cantidades administradas. En este tipo de terapias se ha observado que los pacientes más jóvenes requieren un aumento de la cantidad de opioides a una velocidad más elevada que pacientes más mayores (41). En el caso del uso de cannabinoides se han visto reacciones neuroprotectoras en la retina y una acción reductora de la respuesta inflamatoria (42).

En la actualidad, se han ido desarrollando un gran número de nuevas drogas. Una de ellas es el Oxervate ®, una forma recombinante del factor de crecimiento nervioso humano, con un rol vital en el mantenimiento, desarrollo y supervivencia de las neuronas. Otro de ellos es el Nexagon ®, un oligonucleótido que está a prueba para el tratamiento de los defectos corneales persistentes (29).

Si nos metemos en el tratamiento con el empleo de fármacos tópicos y orales o sistémicos, encontramos múltiples descritos en distintos de los artículos. A nivel tópico se hace uso mucho de antiinflamatorios y factores tróficos. En cuanto a los primeros, su uso es muy común dada la estrecha relación entre el dolor y la inflamación. Se hace uso de

corticoides, ciclosporinas y lifitegrast. Pero, no todos los pacientes responden de la misma manera. En aquellos pacientes con una longitud de fibras nerviosas corneales normales se ha observado un mayor efecto. En cuanto a los factores tróficos destaca el NGF, el cual promueve la regeneración del estroma y epitelio corneal. El NGF con otros factores tróficos dentro de los sueros como el factor de crecimiento epidérmico o transformante, posee un efecto más complejo (27).

A nivel oral, según algún autor encontramos como primera línea de acción los antidepresivos, pero se describe que éstos suelen ir combinados con ligando delta del canal α_2 del calcio, en especial los inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina como la duloxetine y la venlafaxina con efectos secundarios leves como náuseas, mareos y sudoración. En referencia a los ácidos grasos omega-3, su empleo es recomendado en unión con tratamientos orales y se basa en la biología que poseen los mediadores lipídicos que contienen, tales como las resolvinas y protectinas que tienen efectos antiinflamatorios. Cantidades elevadas de omega-3 han demostrado una disminución del dolor crónico. En específico, en el ojo es importante incorporar alimentos ricos en omega-3 demostrándose una disminución de la inflamación de la superficie ocular. Además, en aquellos individuos que toman suplementos de omega-3 se ha observado que el film lagrimal contiene una mayor cantidad de lípidos antiinflamatorios. Finalmente, hay otros fármacos como anticonvulsivantes como la carbamazepina, parches de capsaicina y lidocaína, activadores de los canales de potasio y bloqueadores de los canales de sodio (27).

Además, otros autores han estudiado el desarrollo de otras terapias, como la TENS. Esta terapia consiste en la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, la cual presenta resultados alentadores, demostrándose como TENS puede ser empleado de manera segura para el manejo a largo plazo del dolor ocular (43).

Para finalizar, es importante recordar la importancia de la educación al paciente para que conozca cómo controlar la sintomatología al tratarse de una afección con mucha implicación en sus vidas. Se debe explicar los factores ambientales de peligro y los cambios de conducta que hay que realizar. Para ello, también se puede hacer uso de terapias conductuales, de gran efectividad (29).

7.2. Limitaciones o esquema DAFO

En relación a las limitaciones presentadas en la siguiente revisión sistemática (*Figura 2*), destaca la gran variedad metodológica que presentan los artículos seleccionados. Por otro lado, al seleccionarse únicamente artículos en castellano o inglés puede que se hayan excluido artículos de relevancia en otros idiomas, de la misma manera ocurre con la raza. En este caso se han incluido aquellos estudios que emplean pacientes de raza caucásica, hispana o asiática.

7.3. Fortalezas o esquema DAFO

Referente a las fortalezas de la presente revisión sistemática (*Figura 2*), se debe destacar la rigurosidad con la que ésta ha sido realizada. Para ello, se ha llevado a cabo una estrategia de búsqueda determinada y la calidad de la metodología de los artículos seleccionados ha sido evaluada. Además, es relevante destacar la extensa búsqueda realizada empleando numerosas bases de datos y un gran número de términos en castellano e inglés, con la finalidad de encontrar la mayor cantidad de artículos en relación con el tema. Asimismo, los artículos seleccionados han sido capaces de dar resolución a los objetivos planteados en esta revisión sistemática y, por ello, se ha podido conocer de manera más profunda el DOC post LASIK.

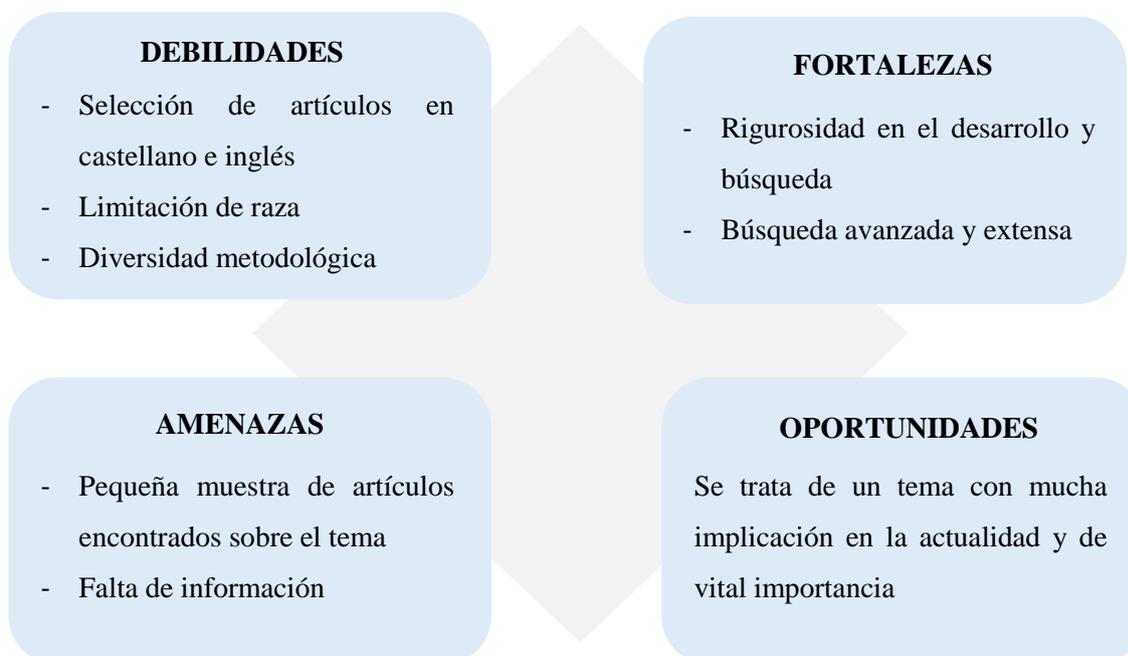


Figura 2. Esquema DAFO. El esquema detalla diferentes aspectos de la presente revisión sistemática: debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades.

7.4. Implicaciones para la práctica clínica

Es importante resaltar que las CR no se hallan integradas en el Sistema de Salud Público y, en el caso de querer corregirse errores refractivos, se debe acudir a centros privados. Consecuencia de esto, muchos pacientes desconocen los posibles efectos adversos como el DOC y, por lo tanto, también son desconocedores de las unidades especializadas existentes para el tratamiento del mismo. De modo que es vital dar a conocer este tipo de información a los pacientes, para que puedan acceder a planes terapéuticos individualizados que les permitan mejorar su dolor y, por consiguiente, su calidad de vida.

7.5. Futuras líneas de investigación

En base a los resultados que se han obtenido en la revisión sistemática realizada, se hace necesaria una investigación futura que trate de forma más profunda distintas líneas como:

- Promover la creación y financiación de grupos de investigación que desarrollen fármacos para el tratamiento del DOC teniendo en cuenta las características de los pacientes que lo padecen.
- Realizar un mayor número de estudios acerca del DOC y de distintas estrategias para intentar prevenirlo.
- Desarrollar protocolos que expongan a los pacientes que se van a intervenir de LASIK de forma más profunda los posibles riesgos del procedimiento, incluyendo en ellos el DOC.
- Crear campañas que faciliten la información acerca de la realización de LASIK para la población general, de manera que éstas sean de fácil alcance.
- Por parte del personal sanitario, formarlos de manera más profunda y completa para poder tratar a los pacientes que padecen este proceso de manera adecuada e íntegra, teniendo en cuenta su ambiente y las implicaciones en su vida diaria.
- Permitir un mayor acceso a los pacientes con DOC a profesionales del área psiquiátrica o a grupos de apoyo debido al gran impacto que sufren en sus vidas.

8. CONCLUSIONES

La calidad y metodología de la evidencia científica presente sobre el DOC post LASIK analizando el diseño, el tamaño de la muestra, los métodos utilizados para recopilar los datos y las conclusiones de los estudios relevantes se pueden considerar adecuados para respaldar los resultados de éstos.

Las posibles causas del DOC se identifican a nivel de los nociceptores corneales. También se ha encontrado que el sexo femenino, la raza asiática y el historial médico previo influyen en este dolor. El mecanismo de acción corneal que destaca en el DOC es la producción de la IL-10 o IL-8/CXCL8, citoquinas asociadas al dolor, las cuales se secretan tras el daño.

Existen múltiples tratamientos de naturaleza variada para el tratamiento del DOC pero destaca la realización de una estrategia multimodal que emplee tanto la medicación como las terapias conductuales y la educación del paciente de manera conjunta para que el abordaje del DOC sea íntegro. Este último elemento es fundamental, ya que el impacto en las vidas de los pacientes es de gran magnitud.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*. 29 de mayo de 2021;397(10289):2082-97.
2. Naranjo EGB, Campos GFC, Fallas YMG. Manejo multimodal del dolor crónico. *Revista Medica Sinergia*. 1 de abril de 2021;6(4):e625-e625.
3. García Espinosa MV. Hablando del dolor crónico. *Aten Primaria*. mayo de 2018;50(5):318-9.
4. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*. 1 de agosto de 2019;123(2):e273-83.
5. Cabrera-León A, Cantero-Braojos MÁ, Garcia-Fernandez L, Guerra de Hoyos JA. Living with disabling chronic pain: results from a face-to-face cross-sectional population-based study. *BMJ Open*. 12 de noviembre de 2018;8(11):e020913.
6. Macfarlane GJ, Beasley M, Smith BH, Jones GT, Macfarlane TV. Can large surveys conducted on highly selected populations provide valid information on the epidemiology of common health conditions? An analysis of UK Biobank data on musculoskeletal pain. *British Journal of Pain*. 1 de noviembre de 2015;9(4):203-12.
7. Belmonte C, Acosta MC, Merayo-Llodes J, Gallar J. What Causes Eye Pain? *Curr Ophthalmol Rep*. 2015;3(2):111-21.
8. Galor A, Levitt RC, Felix ER, Martin ER, Sarantopoulos CD. Neuropathic ocular pain: an important yet underevaluated feature of dry eye. *Eye*. marzo de 2015;29(3):301-12.

9. Moshirfar M, Benstead EE, Sorrentino PM, Tripathy K. Ocular Neuropathic Pain [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [citado 6 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542282/>
10. Chang PV, Merino AC. ¿Cómo abordar el dolor ocular en consultorio? *Interciencia médica*. 2021;11(4):33-8.
11. Kim TI, Alió Del Barrio JL, Wilkins M, Cochener B, Ang M. Refractive surgery. *Lancet*. 18 de mayo de 2019;393(10185):2085-98.
12. Wilkinson JM, Cozine EW, Kahn AR. Refractive Eye Surgery: Helping Patients Make Informed Decisions About LASIK. *Am Fam Physician*. 15 de mayo de 2017;95(10):637-44.
13. Guarnieri FA. *Corneal Biomechanics and Refractive Surgery* edited by Fabio A. Guarnieri. 1st ed. 2015. New York, NY: Springer New York; 2015. 151 p.
14. Sahay P, Bafna RK, Reddy JC, Vajpayee RB, Sharma N. Complications of laser-assisted in situ keratomileusis. *Indian J Ophthalmol*. julio de 2021;69(7):1658-69.
15. Theophanous C, Jacobs DS, Hamrah P. Corneal Neuralgia after LASIK. *Optometry and Vision Science*. septiembre de 2015;92(9):e233.
16. Dieckmann G, Goyal S, Hamrah P. Neurophatic Corneal Pain: Approaches for management. *Ophthalmology*. noviembre de 2017;124(11 Suppl):S34-47.
17. Lesin M, Dzaja Lozo M, Duplancic-Sundov Z, Dzaja I, Davidovic N, Banozic A, et al. Risk factors associated with postoperative pain after ophthalmic surgery: a prospective study. *Ther Clin Risk Manag*. 22 de enero de 2016;12:93-102.
18. Lesin M, Sundov ZD, Jukic M, Puljak L. Postoperative pain in complex ophthalmic surgical procedures: comparing practice with guidelines. *Pain Med*. junio de 2014;15(6):1036-42.
19. Mehra D, Cohen NK, Galor A. Ocular Surface Pain: A Narrative Review. *Ophthalmol Ther*. septiembre de 2020;9(3):1-21.
20. Moshirfar M, Bhavsar UM, Durnford KM, McCabe SE, Ronquillo YC, Lewis AL, et al. Neuropathic Corneal Pain Following LASIK Surgery: A Retrospective Case Series. *Ophthalmol Ther*. septiembre de 2021;10(3):677-89.
21. Jabbour S, Bower KS. Refractive Surgery in the US in 2021. *JAMA*. 6 de julio de 2021;326(1):77.
22. Vázquez A, Martínez-Plaza E, Fernández I, Sobas EM, González-García MJ, Enríquez-de-Salamanca A, et al. Phenotypic characterization of patients developing

- chronic dry eye and pain after refractive surgery: A cross-sectional study. *The Ocular Surface*. 1 de octubre de 2022;26:63-74.
23. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs*. noviembre de 2000;60(5):1029-52.
 24. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013 [citado 8 de diciembre de 2022];(11). Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd010567.pub2>
 25. Santillán A. Nuevos niveles de evidencia y grados de recomendación JBI [Internet]. *Enfermería Basada Evidencias (EBE)*. 2015 [citado 11 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://ebevidencia.com/archivos/2099>
 26. Blanco-Vázquez M, Vázquez A, Fernández I, Novo-Diez A, Martínez-Plaza E, García-Vázquez C, et al. Inflammation-related molecules in tears of patients with chronic ocular pain and dry eye disease. *Exp Eye Res*. junio de 2022;219:109057.
 27. Galor A, Hamrah P, Haque S, Attal N, Labetoulle M. Understanding chronic ocular surface pain: An unmet need for targeted drug therapy. *Ocul Surf*. 13 de agosto de 2022;26:148-56.
 28. McKay TB, Seyed-Razavi Y, Ghezzi CE, Dieckmann G, Nieland TJF, Cairns DM, et al. Corneal pain and experimental model development. *Prog Retin Eye Res*. julio de 2019;71:88-113.
 29. Ebrahimiadib N, Yousefshahi F, Abdi P, Ghahari M, Modjtahedi BS. Ocular Neuropathic Pain: An Overview Focusing on Ocular Surface Pains. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:2843-54.
 30. Galor A, Moein HR, Lee C, Rodriguez A, Felix ER, Sarantopoulos KD, et al. Neuropathic pain and dry eye. *Ocul Surf*. enero de 2018;16(1):31-44.
 31. López Tejedor AM. Dolor ocular crónico postoperatorio. 2019 [citado 15 de abril de 2023]; Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/38344>
 32. Rosenthal P, Borsook D. Ocular neuropathic pain. *Br J Ophthalmol*. enero de 2016;100(1):128-34.
 33. Rusciano D, Bagnoli P, Gallar J, Galor A. Editorial: Eye Pain: Etiology and Therapeutic Approaches. *Front Pharmacol*. 2022;13:914809.

34. Yuan JH, Schulman BR, Effraim PR, Sulayman DH, Jacobs DS, Waxman SG. Genomic analysis of 21 patients with corneal neuralgia after refractive surgery. *Pain Rep.* agosto de 2020;5(4):e826.
35. Alfonso Alberti I. Resolución del Dolor Ocular Neuropático con inyecciones perioculares de Ozono Medicinal y Procaína: Reporte de Caso con Revisión Bibliográfica. *Revista Española de Ozonoterapia.* 2019;9(1):185-97.
36. Duerr ERH, Chang A, Venkateswaran N, Goldhardt R, Levitt RC, Gregori NZ, et al. Resolution of pain with periocular injections in a patient with a 7-year history of chronic ocular pain. *American Journal of Ophthalmology Case Reports.* 1 de junio de 2019;14:35-8.
37. Lee A, Blair HA. Dexamethasone Intracanalicular Insert: A Review in Treating Post-Surgical Ocular Pain and Inflammation. *Drugs.* julio de 2020;80(11):1101-8.
38. Galor A, Patel S, Small L, Rodriguez A, Venincasa M, Valido S, et al. Pregabalin failed to prevent dry eye symptoms after laser-assisted in situ keratomileusis (LASIK) in a randomized pilot study. *Journal of clinical medicine [Internet].* 2019;8(9). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01996692/full>
39. Michael R, Jeffers JV, Messenger W, Aref AA. Gabapentin for presumed neuropathic ocular pain. *Am J Ophthalmol Case Rep.* septiembre de 2020;19:100836.
40. 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.* octubre de 2020;18(4):814-20.
41. Hayek SM, Sweet JA, Miller JP, Sayegh RR. Successful Management of Corneal Neuropathic Pain with Intrathecal Targeted Drug Delivery. *PAIN MEDICINE.* julio de 2016;17(7):1302-7.
42. Sanz San José L. Uso de cannabinoides para el tratamiento del dolor ocular crónico neuropático. 2017 [citado 16 de abril de 2023]; Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/25321>
43. Zayan K, Aggarwal S, Felix E, Levitt R, Sarantopoulos K, Galor A. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for the Long-Term Treatment of Ocular Pain. *Neuromodulation.* agosto de 2020;23(6):871-7.