



Universidad de Valladolid
FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

Cambios en el plexo nervioso corneal asociados a la
enfermedad de ojo seco.

Presentado por: Nerea Menéndez Méndez

Tutelado por: Cristina Valencia Sardonís
Laura Valencia Nieto

Tipo de TFG: Revisión Investigación

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1.INTRODUCCIÓN	5
2.JUSTIFICACIÓN	8
3.OBJETIVOS	8
4.MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
5.RESULTADOS.....	9
5.1 Observación de las estructuras corneales a través de la microscopia confocal <i>in vivo</i>	9
5.2 Parámetros del plexo nervioso corneal.....	10
5.3 Diferencias entre un ojo sano y un ojo seco a nivel del plexo nervioso corneal.....	12
5.4 Cambios en el plexo nervioso en pacientes con EOS tras su manejo con distintas opciones terapéuticas.....	14
6.DISCUSIÓN	16
7. CONCLUSIÓN	17
8. BIBLIOGRAFÍA	18

RESUMEN

Introducción: La córnea es el tejido más innervado del cuerpo. Es posible visualizar el plexo nervioso corneal de forma objetiva mediante microscopía confocal *in vivo*. El propósito de este estudio fue estudiar las variaciones morfológicas que se producen en el plexo nervioso corneal en la enfermedad de ojo seco (EOS).

Material y método: Se ha realizado una revisión de la literatura científica incluyendo tanto artículos de investigación como revisiones, utilizando las bases de datos Medline, Pubmed y Google Académico. Se utilizaron las siguientes palabras clave: “ojo seco”, “dry eye”, “ocular surface”, “superficie ocular”, “plexo nervioso”, “sub-basal nerve plexus”, “película lagrimal”, “cornea”.

Resultados: Un análisis de la literatura científica revela que los individuos afectados por la EOS experimentan alteraciones morfológicas en los parámetros del plexo nervioso. Tras la EOS, se observa una disminución en la densidad nerviosa y la longitud de los nervios, un aumento en la tortuosidad nerviosa y en la presencia de células dendríticas. Existen discrepancias entre autores respecto a la variación en el grosor de los nervios. Además, en aquellos pacientes con EOS, se pueden detectar microneuromas. En el manejo de la EOS se emplean diversos tratamientos, tales como las lágrimas artificiales, el suero autólogo y la ciclosporina oftálmica. Se ha demostrado que estos tratamientos inducen mejoras en la morfología del plexo nervioso tras la EOS.

Conclusión: La EOS provoca cambios en el plexo nervioso de la córnea. Causa cambios en la densidad nerviosa, tortuosidad y células dendríticas. Existen discrepancias en la literatura acerca de si el grosor de los nervios varía o no con la enfermedad. Los tratamientos con lágrima artificial, ciclosporina y suero autólogo han demostrado ser efectivos para mejorar la morfología y la función del plexo nervioso.

ABSTRACT

Introduction: The cornea is the most innervated tissue in the body. It is possible to visualize the corneal nerve plexus objectively using *in vivo* confocal microscopy. The purpose of this study was to study the morphological variations that occur in the corneal nerve plexus in dry eye disease (DED).

Material and methods: A review of the scientific literature has been carried out, including both research articles and reviews, using the Medline, Pubmed and Google Scholar databases. The following keywords were used: “dry eye”, “ocular surface”, “nervous plexus”, “sub-basal nerve plexus”, “tear film”, “cornea”.

Results: An analysis of the scientific literature reveals that individuals affected by DED experience morphological alterations in the parameters of the nervous plexus. After DED, a decrease in nerve density and nerve length, an increase in nerve tortuosity, and the presence of dendritic cells are observed. There are discrepancies between authors regarding the variation in the thickness of the nerves. In addition, in those patients with DED, microneuromas can be detected. Various treatments are used in the management of DED, such as artificial tears, autologous serum and ophthalmic cyclosporine. These treatments have been shown to induce improvements in nerve plexus morphology after DED.

Conclusion: DED causes changes in the corneal nerve plexus. It causes changes in nerve density, tortuosity, and dendritic cells. There are discrepancies in the literature, if the thickness of the nerves varies. Treatments with artificial tears, cyclosporine, and autologous serum have been shown to be effective in improving the morphology and function of the nerve plexus.

1.INTRODUCCIÓN

La unidad funcional lagrimal (UFL) se compone de la superficie ocular y los nervios sensoriales y motores que conectan.¹ La superficie ocular está compuesta por la córnea, conjuntiva, párpados, pestañas, película lagrimal, glándulas lagrimales principal y accesoria, y las glándulas de Meibomio. Estas estructuras se encuentran expuestas al exterior, por lo que una de sus funciones principales es proteger el globo ocular.¹ Mientras que otras de sus funciones principales son: antibacteriana, nutritiva, óptica y mecánica.²

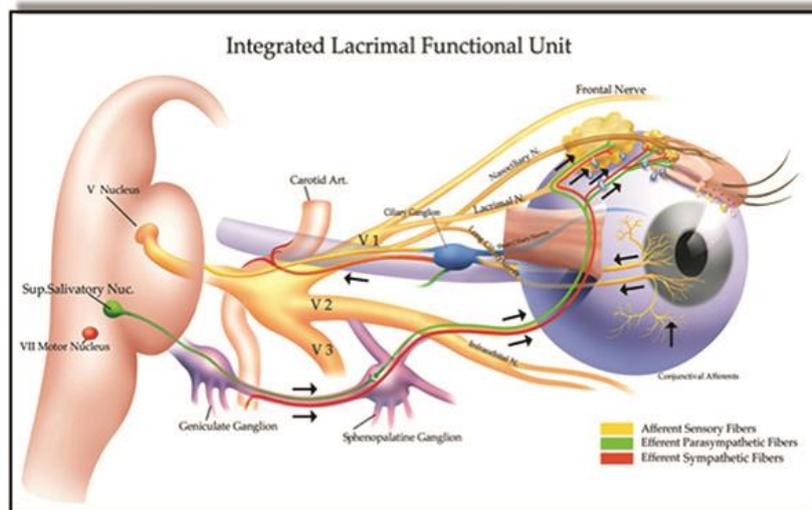


Figura 1. Unidad funcional lagrimal. Imagen obtenida de: Bron AJ, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. Ocul Surf 2017;15(3):438–510.

La película lagrimal tiene un papel esencial en el globo ocular, su producción y renovación es imprescindible para fomentar la salud visual. La homeostasis es el equilibrio en el organismo con relación a las funciones y composición química de los tejidos y líquidos. En la enfermedad de ojo seco (EOS) se produce una alteración de la homeostasis de la película lagrimal que produce muchos cambios en la lágrima y en la superficie ocular.¹

La EOS es una patología que produce síntomas de malestar, trastornos visuales, inestabilidad de la lágrima, inflamación y defectos neurosensoriales.³ Estas molestias que refieren los pacientes no siempre están relacionadas con alteraciones de la superficie ocular, por lo que es una enfermedad difícil de diagnosticar. Los síntomas pueden afectar negativamente a la calidad de vida, ya que incumbe a las actividades diarias como leer, escribir o utilizar dispositivos electrónicos.⁴ Además, suele ser un motivo frecuente de consulta de los profesionales de atención primaria como el óptico-optometrista. Esta enfermedad tiene una prevalencia mundial estimada del 5% al 50%, porcentaje que se mantiene al alza en los últimos años.⁴

La EOS se puede clasificar en dos grandes categorías que pueden ser complementarias: acuodeficiente y evaporativo.⁵ El ojo seco acuodeficiente se produce principalmente cuando la glándula lagrimal primaria y accesoria disminuye la producción del componente acuoso.⁶ Por otra parte, el ojo seco evaporativo se caracteriza por la disminución en la producción de la capa lipídica

de las lágrimas o por una mayor evaporación de esta capa. Esta capa es esencial para mantener lubricada la superficie ocular.⁷ El ojo seco mixto presenta tanto problema en la capa acuosa como en la lipídica. Este tipo de ojo seco es el más frecuente.⁸

Existen varios factores de riesgo relacionados con la EOS, como la edad, sexo, uso de lentes de contacto, factores ambientales como exposición a baja humedad, entornos con viento, aire acondicionado, periodos prolongados utilizando dispositivos electrónicos y exposición al humo del tabaco. Además, hay enfermedades como artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, enfermedad tiroidea, diabetes o alergias estacionales que también aumentan el riesgo de padecer la EOS. La enfermedad del Parkinson aumenta considerablemente el riesgo de tener la EOS ya que el parpadeo se reduce. Y algunas cirugías también pueden provocar EOS.⁴

Para el diagnóstico de esta patología, se puede evaluar los síntomas mediante cuestionarios como el *Ocular Surface Disease Index* y el *Dry Eye Questionnaire-5*; y los signos de la superficie ocular mediante pruebas como el tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína, tiempo de ruptura lagrimal no invasivo, test de Schirmer, osmolaridad de la lágrima, o tinciones corneales y conjuntivales mediante fluoresceína o verde de lisamina, entre otras pruebas.⁹

La córnea es el tejido más inervado del cuerpo y está formada principalmente por fibras nerviosas sensoriales procedentes de rama oftálmica del nervio trigémino. Los haces de nervios entran en la córnea de forma periférica paralela a la superficie corneal, se desprenden de la mielina y se dividen en ramas más pequeñas formando en plexo nervioso corneal.¹⁰ La pérdida de mielina de los axones corneales centrales es imprescindible para que la córnea sea transparente.¹¹

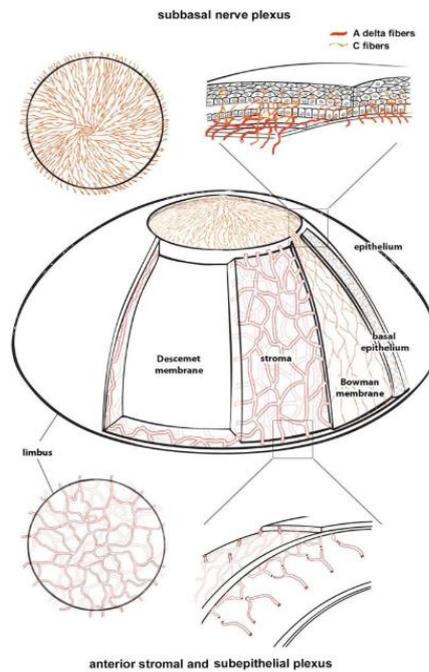


Figura 2. Representación de los nervios corneales. Imagen obtenida de Lum Eet al. Corneal sensitivity after ocular surgery. Eye Contact Lens 2019;45(4):226–37.

El plexo nervioso corneal se puede observar a través de microscopía confocal *in vivo*. Esta técnica es mínimamente invasiva y permite observar las diferentes capas de la córnea a nivel microscópico y en tiempo real. Además, simplifica la evaluación de la densidad celular aportando datos esenciales sobre la inflamación, aspecto importante en la EOS. De esta manera se puede evaluar de forma objetiva el plexo nervioso de los pacientes que presentan EOS.¹² Esta estructura ocular puede sufrir variaciones morfológicas en la EOS que serán desarrolladas a continuación.^{13,14}

2.JUSTIFICACIÓN

La EOS es una patología de gran prevalencia a nivel mundial. Esta patología puede ocasionar síntomas molestos que repercuten negativamente en la calidad de vida de los pacientes que la sufren. Además, se trata de una condición en la que comúnmente las alteraciones de la superficie ocular no se correlacionan con los síntomas referidos por los pacientes. Por ello, el propósito de esta revisión es estudiar los cambios que se producen en el plexo nervioso corneal en la EOS.

3.OBJETIVOS

Estudiar las variaciones morfológicas del plexo nervioso corneal en la enfermedad de ojo seco.

4.MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos y revisiones bibliográficas en las siguientes bases de datos: Medline, Pubmed, y Google Académico, publicados tanto en inglés como en español. Al realizar la búsqueda en las bases de datos se emplearon las siguientes palabras clave: “ojo seco”, “dry eye”, “ocular surface”, “superficie ocular”, “plexo nervioso”, “sub-basal nerve plexus”, “película lagrimal”, “cornea”.

5.RESULTADOS

5.1 Observación de las estructuras corneales a través de la microscopia confocal *in vivo*.

La microscopia confocal *in vivo* permite observar de forma precisa las diferentes capas de la córnea. Esta técnica no solo permite obtener imágenes de cortes ópticos, sino que también de las diferentes profundidades del espesor de la córnea.¹⁵

La cornea está formada por 6 capas; el epitelio, la membrana de Bowman, estroma, capa de Dua, membrana de Descemet y el endotelio. Mediante microscopía confocal *in vivo* se puede observar el epitelio, estroma, y endotelio del plexo nervioso, que se encuentra entre la capa de Bowman y el estroma.^{15,16}

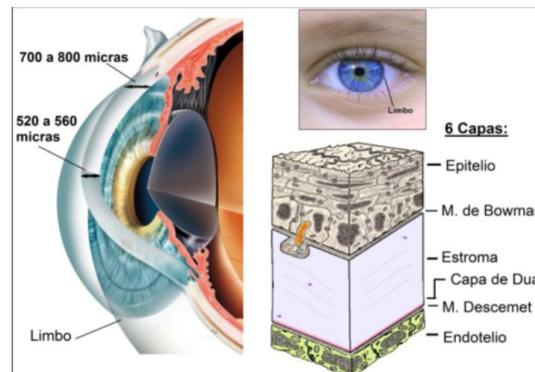


Figura 3. Representación de las capas de la córnea. Imagen obtenida de: Oftalmología-online - Córnea. Oftalmología-online.es. Disponible en: <https://www.oftalmologia-online.es/anatom%C3%ADa-del-globo-ocular/c%C3%B3rnea/>

El epitelio corneal es la capa de la córnea más expuesta a las lesiones. Mediante la microscopía confocal *in vivo* se pueden observar las células epiteliales con alta reflectividad. Las células que se encuentran a mitad de la profundidad del epitelio corneal no se pueden observar, ya que tienen alta reflectividad. Sin embargo, las que se encuentran en la zona basal sí que se pueden observar debido a que se observan como imágenes de baja reflectividad. De manera ocasional también se han observado células dendríticas.¹⁷

La inervación corneal, o más específico, el plexo nervioso subepitelial se observa de manera posterior al epitelio corneal. Se observan líneas hiperreflectivas en un fondo oscuro con una distribución ramificada.¹⁸

En el estroma, las estructuras que más resaltan son los queratocitos. La densidad de los queratocitos es mayor en el estroma anterior que en el profundo, y presentan mayor reflectividad.¹⁹

El endotelio corneal es la última capa de la córnea. En ella se pueden observar células que tienen forma hexagonal. Estas células presentan alta reflectividad.²⁰

5.2 Parámetros del plexo nervioso corneal.

Mediante la microscopía confocal *in vivo* de la córnea se pueden observar y analizar diferentes parámetros del plexo nervioso de manera objetiva. Estos parámetros son:

- Densidad nerviosa: cantidad total de los nervios sub-basales visibles *in vivo* por unidad de área de la córnea expresada en $\mu\text{m}/\text{mm}^2$ o mm/mm^2 . La densidad nerviosa corneal observada para un adulto con ojo sano es $19 \text{ mm}/\text{mm}^2 \pm 4-5 \text{ mm}/\text{mm}^2$.²¹

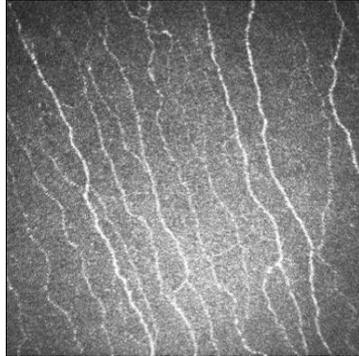


Figura 4 . Densidad nerviosa alta. Imagen propia.

- Ramificaciones: hace referencia a las numerosas divisiones que puede tener un nervio. Estas divisiones son más pequeñas cuando se extienden a lo largo de la córnea.²²

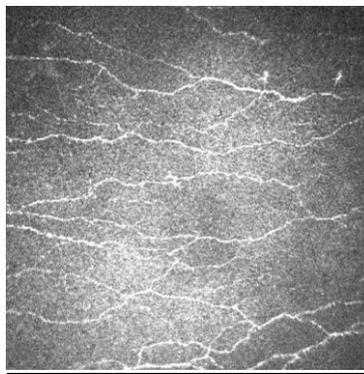


Figura 5 . Plexo nervioso con numerosas ramificaciones. Imagen propia.

- Tortuosidad nerviosa: se puede definir como el grado de deformación del nervio. La tortuosidad es un parámetro múltiple por lo que para cuantificarla se necesitan varias medidas simultáneas. En la tortuosidad de la longitud del nervio se relaciona la longitud de arco y de cuerda. La tortuosidad de curvatura se basa en el máximo de curvatura, en la curvatura total al cuadrado y en el cambio de ángulo de dirección absoluto. La tortuosidad mixta mide el recuento de inflexiones.²³

Los nervios corneales se pueden clasificar según su tortuosidad o delineación mediante diferentes grados según aparece en la figura 3. En

el grado 0, las fibras aparecen casi rectas, como aparece en la imagen A. En el grado 1, las fibras son ligeramente tortuosas, así aparecen en la imagen B. En el grado 2 aparecen fibras moderadamente tortuosas que se observan en la imagen C. En el grado 3, las fibras nerviosas son bastante tortuosas como aparecen en la imagen D. Por último, en el grado 4 aparecen fibras nerviosas muy tortuosas manifestando cambios grandes y constantes en la dirección de las fibras.¹⁷

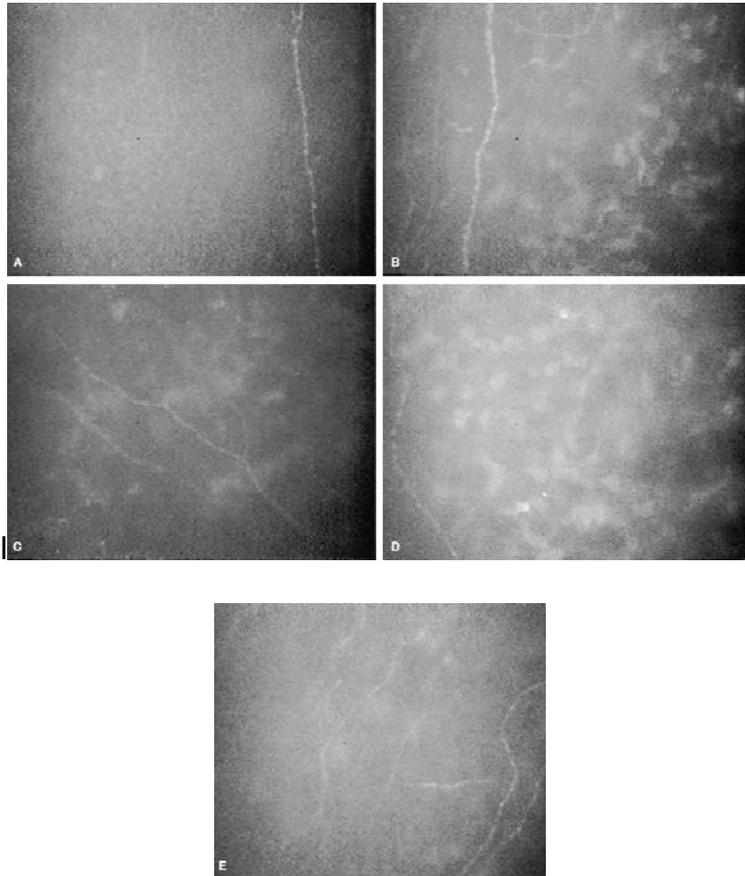


Figura 6. Diferentes grados de tortuosidad de plexo nervioso. Imagen obtenida de: Oliveira-Soto L et al. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea* 2001;20(4):374-84.

- Células dendríticas: son células que presentan antígenos. Estas células se encuentran en el epitelio de la córnea además de en tejidos linfáticos.²⁴

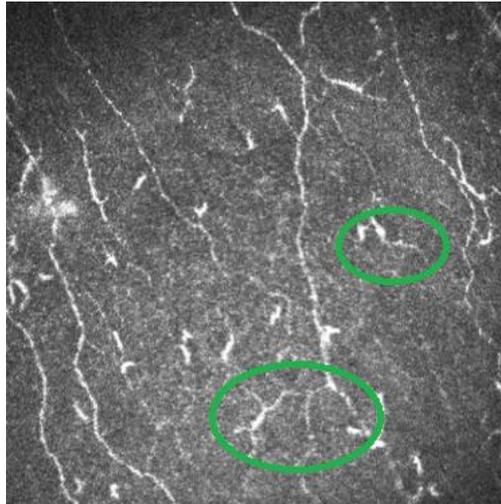


Figura 7. Células dendríticas. Imagen propia.

- Longitud de los nervios: es otro parámetro para evaluar en el plexo nervioso en la EOS. Es el total de la longitud de los nervios del plexo nervioso por unidad de área. Se mide por mm/mm^2 . Esta medida permite diferenciar de manera objetiva de si existe una ramificación o no.²⁵
- Microneuromas: son crecimientos microscópicos en las terminaciones nerviosas sub-basales de forma irregular en zonas de lesiones.²⁶

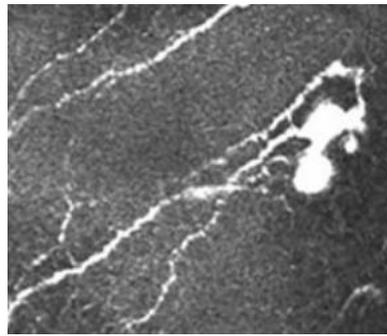


Figura 8. Microneuroma corneal. Imagen obtenida de Researchgate.net. Disponible en: https://www.researchgate.net/figure/Examples-of-neuroma-formations-at-the-level-of-corneal-sub-basal-nerve-plexus-All_fig1_345998208

- Grosor del nervio : hace referencia al ancho de la fibra nerviosa.²⁵

5.3 Diferencias entre un ojo sano y un ojo seco a nivel del plexo nervioso corneal.

En algunos estudios realizados se observa que hay diferencias significativas entre pacientes con EOS y pacientes con ojo sano produciendo cambios en el plexo nervioso. Para observar esos cambios se utiliza la microscopía confocal *in vivo*, permitiendo obtener buenas imágenes y así poder medir los diferentes parámetros y obtener las diferencias.²⁷

Las diferencias de los parámetros en personas con EOS y ojo sano dependerán de la edad, del sexo, de la gravedad de la EOS y del tamaño muestral incluido en los estudios, entre otros.²⁵

Villani et al. realizaron un estudio en el que participaron 30 pacientes con EOS y 32 sujetos sanos como grupo de control. Los resultados del estudio mostraron una reducción significativa en la longitud total de los nervios y en la densidad nerviosa en los pacientes con EOS en comparación con sujetos sanos.²⁸ De igual manera, se realizó un estudio por Cox et al. en el que se realizó una exploración mediante microscopía confocal *in vivo* del plexo nervioso de la córnea en 139 pacientes. De ellos, 70 eran pacientes con EOS (42 mujeres y 28 hombres) y 42 eran sujetos con ojo sano (26 mujeres y 16 hombres). Al igual que el estudio anterior se encontró una reducción significativa de la densidad y longitud de los nervios corneales en pacientes con EOS en comparación con sujetos sanos. Además, este estudio demostró que esta reducción era mayor en pacientes con EOS acuodeficiente que con la EOS evaporativa.²⁹

Por otra parte, el grosor de las fibras nerviosas no muestra cambio entre sujetos que padecen esta patología y aquellos que no. Esta afirmación es respaldada por Pooja Khamar et al. tras la realización de un estudio en el que incluyeron 33 sujetos de control y 47 pacientes con ojo seco evaporativo.³⁰ Sin embargo, este asentimiento no fue sustentado por Giuseppe Giannaccare et al. ya que, estos autores, realizaron un estudio que incluyó 30 pacientes con EOS y 30 sujetos de control en el que el resultado obtenido fue que el grosor de las fibras nerviosas era mayor en pacientes con EOS, siendo este parámetro corneal discriminativo para el diagnóstico de esta enfermedad.³¹

El análisis de la tortuosidad de los nervios es un aspecto importante en la evolución del plexo nervioso en la EOS. Se afirmó que tras el desarrollo de esta patología aumentaba de manera significativa este parámetro corneal, según Baikai Ma et al., después de llevar a cabo un estudio que involucraba 26 ojos afectados por EOS y 23 ojos sanos.³²

Otro parámetro para analizar en el plexo nervioso son las células dendríticas. Kheirkhah et al., estudiaron las células dendríticas epiteliales corneales en la EOS. Su estudio incluyó 37 pacientes con EOS y 20 pacientes con ojo sano. En él compararon la densidad y morfología de las células dendríticas entre ambos grupos. En los pacientes con EOS se observó un aumento en la densidad de células dendríticas. También se comparó entre tipos de EOS y se encontró que la densidad de las células dendríticas aumentaba significativamente en el subtipo con deficiencia acuosa. Sin embargo, los parámetros morfológicos como tamaño y campo de las células dendríticas no variaban entre subtipos de EOS.³³

El dolor ocular puede manifestarse en pacientes que padezcan esta patología caracterizándose como crónico cuando se prolonga por un periodo de tiempo igual o superior a 3 meses. El dolor se puede clasificar en dos tipos principales: nociceptivo y neuropático. El dolor nociceptivo es una respuesta natural ante un estímulo. Por otro lado, el dolor neuropático es anormal y surge debido a disfunciones en el sistema nervioso. La distinción entre estos tipos de dolor depende de la ubicación y naturaleza de la lesión. Es frecuente la presencia de alteraciones en el plexo nervioso en este grupo de pacientes.³⁴

5.4 Cambios en el plexo nervioso en pacientes con EOS tras su manejo con distintas opciones terapéuticas.

Existen diferentes tratamientos para el manejo de la EOS.³⁵ El tratamiento más común en las fases iniciales son las lágrimas artificiales porque son cómodas de usar y sus efectos secundarios son bajos. Su función principal es complementar y/o reemplazar la lágrima natural. Se estima que disminuyen los síntomas tras un mes de uso, pero los signos tardan varios meses en mejorar. Las lágrimas artificiales mejor toleradas por los pacientes son aquellas que no llevan conservantes.³⁶

El suero autólogo es un colirio derivado de la sangre del individuo que padece la patología, que se puede emplear para tratar diversas enfermedades de la superficie ocular. Se obtiene mediante la extracción de sangre del paciente, seguida de su coagulación, centrifugación y dilución con solución salina estéril, antes de almacenarse en el congelador. Este colirio contiene proteínas, factores de crecimiento, antioxidantes, electrolitos y vitaminas A y C. Los componentes del suero autólogo son prácticamente idénticos a los de las lágrimas basales. No obstante, el suero autólogo suele presentar una mayor concentración de cada componente en comparación con las lágrimas basales, por lo que es un tratamiento que produce una mejoría significativa y rápida en los signos y síntomas de la EOS.³⁷

Se realizó un estudio comparativo entre la lágrima artificial y el suero autólogo para el tratamiento de EOS por Fea et al. Se evaluó a 30 pacientes, y de ellos, 20 utilizaron suero autólogo y los otros 10, lágrimas artificiales. Se exploró la superficie ocular de los dos grupos de pacientes antes del tratamiento y se volvió a explorar tras 90 días de uso del tratamiento. Se concluyó que había una mejoría significativa en los pacientes que usaban suero autólogo y se observó un aumento en la densidad nerviosa y una disminución en la tortuosidad en comparación con los pacientes que utilizaron lágrima artificial.³⁸

Aggarwal et al., demostraron que tras el uso de suero autólogo durante días se podía observar una mejora significativa de la longitud total y de la densidad nerviosa. Además, se observó una disminución significativa de la reflectividad y tortuosidad.³⁹

La ciclosporina oftálmica es un fármaco antiinflamatorio que ayuda a evitar que ciertos glóbulos blancos se activen y causen problemas en las glándulas lagrimales, que conlleva a una producción insuficiente de la lágrima. Está diseñado para estimular la producción de lágrimas y así mejorar los signos y síntomas de la enfermedad. Los expertos consideran que es necesario usar ciclosporina A, cuando las lágrimas artificiales ya no son efectivas y para prevenir la EOS grave. La ciclosporina A puede ser efectiva en la mejora de los signos y síntomas asociados a la EOS a corto plazo, pero se han encontrado cambios notables en el plexo nervioso después de los 6 meses tras el inicio del tratamiento.⁴⁰ Generalmente es empleado al 0,1%, siendo Ikervis® (Excelvion, Francia) el primer colirio disponible comercialmente en España que permite el uso de ciclosporina por la vía oftálmica, y se suele recomendar su uso una vez al día.⁴¹

La ciclosporina al 0,05% disminuye los marcadores morfológicos de inflamación y daño nervioso. Esta afirmación es apoyada por Periman et al. tras realizar un estudio del mecanismo de acción de este fármaco.⁴² Otro estudio que afirmó que la ciclosporina concentrada al 0,05% y 0,09% provocaba cambios en el plexo nervioso fue realizado por Kim et al. Este estudio incluyó 10 pacientes con EOS y se obtuvieron imágenes antes y tras tres meses de uso de ciclosporina. Se llegó a la conclusión que la ciclosporina reducía la densidad de las células dendríticas del plexo nervioso corneal.⁴³

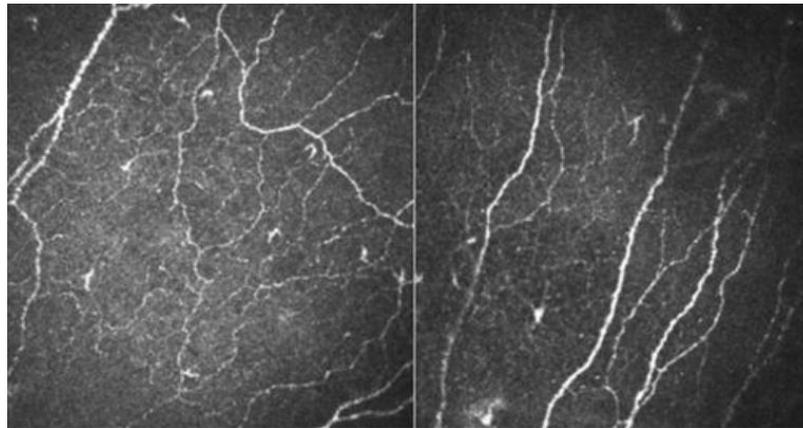


Figura 9. Comparación de las células dendríticas antes y después de instilar ciclosporina. Imagen de la izquierda antes del tratamiento. Imagen de la derecha, después del tratamiento. Imagen obtenida de: Kim CK, Lee OL. Effect of topical cyclosporine on corneal dendritic cell density in dry eye syndrome using *in vivo*. 64(8):3972–3972.

La ciclosporina oftálmica puede producir efectos secundarios. Los pacientes que la utilizan suelen experimentar picor, escozor y/o irritación inmediatamente tras la administración, aunque estas molestias generalmente se resuelven en unos segundos. Sin embargo, en algunos casos, la intensidad de estos efectos adversos puede ser tan alta que algunos pacientes se ven obligados a dejar de usar el tratamiento debido a la intolerancia.⁴³

6.DISCUSIÓN

Diversos estudios han demostrado que existen variaciones morfológicas importantes en pacientes con EOS en comparación con sujetos sanos, utilizando la microscopía confocal *in vivo* como herramienta clave para visualizar y medir estos cambios.²⁷

Estudios realizados por Villani et al. y Cox et al. han de mostrado una reducción significativa en la longitud y densidad de los nervios en pacientes con EOS. Villani et al. observaron estas diferencias con un estudio con 30 pacientes con EOS y 32 sujetos sanos, mientras que Cox et al corroboraron estos cambios mediante una muestra más amplia de 139 sujetos.^{28,29}

El grosor de las fibras nerviosas es un parámetro controvertido, ya que Pooja et al. no encontraron diferencias significativas en el grosor de las fibras entre pacientes con EOS y sujetos sanos. Sin embargo, Giuseppe Giannaccare et al. respaldaron un aumento del grosor de las fibras nerviosa en aquellos pacientes que padecían la enfermedad, destacando este parámetro como discriminativo para el diagnóstico de la EOS.^{30,31} Estas diferencias de opiniones subrayan la necesidad de realizar otros estudios adicionales con tamaños muestrales más grandes para clarificar estos hallazgos contradictorios.

La tortuosidad de los nervios corneales también aumenta significativamente en aquellos pacientes que tienen esta enfermedad, según un estudio realizado por Baukai Ma et al., quienes encontraron una mayor tortuosidad en ojos afectados por EOS.³²

Las células dendríticas son otro marcador importante en la evaluación del plexo nervioso en EOS. Kheirhah et al. encontraron una mayor densidad de células dendríticas en pacientes con EOS, especialmente en aquellos con deficiencia acuosa. Sin embargo, no se observaron diferencias en los parámetros morfológicos de las células dendríticas entre los subtipos de EOS. Este aumento en la densidad podría llegar a estar relacionado con la respuesta inmunitaria y la inflamación en la superficie ocular.³³

El manejo de la enfermedad de ojo seco abarca una variedad de tratamientos, cada uno de ellos con sus propias indicaciones y mecanismos de acción. Las lágrimas artificiales son el tratamiento más común en las fases iniciales de la enfermedad debido a su facilidad de uso y bajo riesgo de efectos secundarios, pero el suero autólogo es una opción más efectiva para los casos más avanzados de EOS.^{36,37} Estudios comparativos, como el realizado por Fea et al., han mostrado que el suero autólogo proporciona una mejoría más rápida y significativa en la EOS en comparación con las lágrimas artificiales, incluyendo una notable regeneración de la densidad nerviosa y reducción de la tortuosidad.³⁸ Otro tratamiento es la ciclosporina oftálmica, su uso a largo plazo ha demostrado cambios positivos en el plexo nervioso. Si embargo, puede producir efectos secundarios inmediatamente tras su uso, aunque puedan resolverse segundos después.^{43,44}

7. CONCLUSIÓN

La enfermedad de ojo seco es una patología que causa variaciones morfológicas en el plexo nervioso subbasal, entre otras. Estos pacientes presentan menor densidad nerviosa, mayor número de células dendríticas y mayor tortuosidad nerviosa. Sin embargo, la literatura presenta resultados contradictorios en el parámetro del grosor de los nervios; puesto que existen estudios que respaldan el cambio entre pacientes con EOS y pacientes control, y otros no encuentran tales diferencias. El manejo de esta enfermedad incluye tratamientos para mejorar los signos y síntomas del paciente. Entre estos tratamientos se encuentran el uso de lágrimas artificiales, suero autólogo o ciclosporina. Estos tratamientos han demostrado la eficacia en la mejora del estado del plexo nervioso, contribuyendo a la recuperación de la morfología y la función nerviosa en la córnea.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 15(3):438–510.
2. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* ;78(3):409–16.
3. Zemanová M. Dry eyes disease. A review. *Cesk Slov Oftalmol* ;77(3):107–19.
4. Rouen PA, White ML. Dry eye disease: Prevalence, assessment, and management. *Home Healthc Now* ;36(2):74–83.
5. Arturo Kantor P. Actualización clínica en OJO seco para el médico no oftalmólogo. *Rev médica Clín Las Condes*;21(6):883–90.
6. Sociedadoftalmologicademadrid.com.
7. Ojo seco: causas, síntomas y tratamiento. Clínica Universidad de Navarra.
8. Ruiz A. Ojo seco o queratoconjuntivitis seca. ICR. Institut Català de Retina.
9. Papas EB. Diagnosing dry-eye: Which tests are most accurate? *Cont Lens Anterior Eye*;46(5):102048.
10. Cottrell P, Ahmed S, James C, Hodson J, McDonnell PJ, Rauz S, et al. Neuron J is a rapid and reliable open source tool for evaluating corneal nerve density in herpes simplex keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;55(11):7312.
11. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TMT. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* ;76(5):521–42.
12. del Castillo JMB, Wasfy MAS, Fernandez C, Garcia-Sanchez J. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;45(9):3030.
13. Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, Moscardelli F, Versura P, Campos EC. In vivo confocal microscopy morphometric analysis of corneal subbasal nerve plexus in dry eye disease using newly developed fully automated system. *Arbeitsphysiologie*;257(3):583–9.
14. Kheirkhah A, Rahimi Darabad R, Cruzat A, Hajrasouliha AR, Witkin D, Wong N, et al. Corneal epithelial immune dendritic cell alterations in subtypes of dry eye disease: A pilot in vivo confocal microscopic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;56(12):7179.
15. Medigraphic.com.
16. Vista de Génesis del queratocono, el “neuromisterio” mejor guardado: una visión neuroquímica y neurodegenerativa.
17. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy;20(4):374–84.
18. Auran JD, Koester CJ, Kleiman NJ, Rapaport R, Bomann JS, Wirotzko BM, et al. Scanning slit confocal microscopic observation of cell morphology and movement within the normal human anterior cornea;102(1):33–41.
19. Müller LJ, Vrensen GF, Pels L, Cardozo BN, Willekens B. Architecture of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;38(5).
20. Møller-Pedersen T, Ehlers N. A three-dimensional study of the human corneal keratocyte density. *Curr Eye Res* ;14(6):459–64.
21. Parissi M, Karanis G, Randjelovic S, Germundsson J, Poletti E, Ruggeri A, et al. Standardized baseline human corneal subbasal nerve density for clinical investigations with laser-scanning in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;54(10):7091.

22. Ma B, Xie J, Yang T, Su P, Liu R, Sun T, et al. Quantification of increased corneal subbasal nerve tortuosity in dry eye disease and its correlation with clinical parameters. *Transl Vis Sci Technol* ;10(6):26.
23. Choi EY, Kang HG, Lee CH, Yeo A, Noh HM, Gu N, et al. Langerhans cells prevent subbasal nerve damage and upregulate neurotrophic factors in dry eye disease. *PLoS One*;12(4):e0176153.
24. Nombela-Palomo M, Felipe-Marquez G, Hernandez-Verdejo JL, Nieto-Bona A. Short-term effects of overnight orthokeratology on corneal sub-basal nerve plexus morphology and corneal sensitivity. *Eye Contact Lens*;44(2):77–84.
25. Chiang JCB, Tran V, Wolffsohn JS. The impact of dry eye disease on corneal nerve parameters: A systematic review and meta-analysis.;43(5):1079–91.
26. Toh CJL, Liu C, Lee IXY, Lin MTY, Tong L, Liu Y-C. Clinical associations of corneal neuromas with ocular surface diseases. *Neural Regen Res*;19(1):140–7.
27. Patel DV, Tavakoli M, Craig JP, Efron N, McGhee CNJ. Corneal sensitivity and slit scanning in vivo confocal microscopy of the subbasal nerve plexus of the normal central and peripheral human cornea. *Cornea*;28(7):735–40.
28. Agnifili L, Brescia L, Villani E, D'Onofrio G, Figus M, Oddone F, et al. *in vivo* confocal microscopy of the corneal sub-basal nerve plexus in medically controlled glaucoma. *Microsc Microanal*;28(2):496–503.
29. Cox SM, Kheirkhah A, Aggarwal S, Abedi F, Cavalcanti BM, Cruzat A, et al. Alterations in corneal nerves in different subtypes of dry eye disease: An in vivo confocal microscopy study. *Ocul Surf*;22:135–42.
30. Khamar P, Nair AP, Shetty R, Vaidya T, Subramani M, Ponnalagu M, et al. Dysregulated tear fluid nociception-associated factors, corneal dendritic cell density, and vitamin D levels in evaporative dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;60(7):2532.
31. Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, Moscardelli F, Versura P, Campos EC. In vivo confocal microscopy morphometric analysis of corneal subbasal nerve plexus in dry eye disease using newly developed fully automated system. *Arbeitsphysiologie*;257(3):583–9.
32. Yang J, Han C-R, Duan J-F, Ma M-G, Zhang X-M, Xu F, et al. Studies on the properties and formation mechanism of flexible nanocomposite hydrogels from cellulose nanocrystals and poly(acrylic acid). *J Mater Chem*;22(42):22467.
33. Kheirkhah A, Rahimi Darabad R, Cruzat A, Hajrasouliha AR, Witkin D, Wong N, et al. Corneal epithelial immune dendritic cell alterations in subtypes of dry eye disease: A pilot in vivo confocal microscopic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;56(12):7179.
34. Galor A, Levitt RC, Felix ER, Martin ER, Sarantopoulos CD. Neuropathic ocular pain: an important yet underevaluated feature of dry eye. *EYE* ;29(3):301–12.
35. Síndrome del ojo seco. Nih.gov. National Eye Institute
36. Semp DA, Beeson D, Sheppard AL, Dutta D, Wolffsohn JS. Artificial tears: A systematic review. *Clin Optom (Auckl)*;15:9–27.
37. Autologous serum tears: An overlooked treatment for dry eye - modern optometry.
38. Fea AM, Aragno V, Testa V, Machetta F, Parisi S, D'Antico S, et al. The effect of autologous platelet lysate eye drops: An in vivo confocal microscopy study. *Biomed Res Int*.;2016:1–10.

39. Aggarwal S, Colon C, Kheirkhah A, Hamrah P. Efficacy of autologous serum tears for treatment of neuropathic corneal pain. *Ocul Surf*;17(3):532–9.
40. 9TECHNOLOGY SOLUTIONS. Ciclosporina e inmunomoduladores para el tratamiento del Ojo Seco. Clinise.com.
41. De octubre de 39/2017 V1 Fecha de Publicación: 19. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ciclosporina (Ikervis®) en el tratamiento de la queratitis grave. Gob.es.
42. Periman LM, Mah FS, Karpecki PM. A review of the mechanism of action of cyclosporine A: The role of cyclosporine A in dry eye disease and recent formulation developments. *Clin Ophthalmol*;14:4187–200.
43. Kim CK, Lee OL. Effect of topical cyclosporine on corneal dendritic cell density in dry eye syndrome using in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 64(8):3972–3972.
44. Valencia-Nieto L, Pinto-Fraga J, Blanco-Vázquez M, Fernández I, López-Miguel A, García-Vázquez C, et al. Short-term efficacy of ophthalmic cyclosporine: A 0.1% cationic emulsion in dry eye patients assessed under controlled environment. *Ophthalmol Ther*;13(5):1197–210.