

Oviedo, 20 de marzo de 2015

XIII Reunión Anual del Grupo Español
de Superficie Ocular y Córnea

Inervación, dolor y trofismo de la superficie ocular



2,2 CRÉDITOS

ACTIVIDAD ACREDITADA POR EL CONSELL CATALÀ
DE FORMACIÓ CONTINUADA DE LES
PROFESSIONS SANITÀRIES - COMISSIÓ
DE FORMACIÓ CONTINUADA DEL
SISTEMA NACIONAL DE SALUD

TÍTULO ORIGINAL:
XIII Reunión Anual del Grupo Español de Superficie Ocular y Córnea.
Inervación, dolor y trofismo de la superficie ocular



Avda. dels Vents, 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Edición patrocinada por Alcon.

Depósito legal: B 24165-2015
ISBN: 978-84-16269-10-5

Este documento constituye un resumen no exhaustivo.

© Copyright. Grupo Español de Superficie Ocular y Córnea (GESOC).

© Copyright de la edición. EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Merayo-Lloves J. Inervación, dolor y trofismo de la superficie ocular. XIII Reunión Anual del Grupo Español de Superficie Ocular y Córnea. Badalona (Barcelona): Euromedice, Ediciones Médicas; 2015. p. 1-56.

INERVACIÓN, DOLOR Y TROFISMO DE LA SUPERFICIE OCULAR

Bienvenida y objetivos generales. Prof. Jesús M. Merayo LLores, Dr. Jesús Montero de Iruzubieta, Prof. Luis Fernández-Vega Sanz y Prof. José F. Alfonso 2

MÓDULO I. Conceptos actuales y bases fisiopatológicas de la inervación de la superficie ocular y bases del tratamiento. Fotofobia y blefaroespasma

- Glosario de alteraciones de inervación de la superficie ocular. Dra. Begoña Baamonde Arbaiza 3
- Anatomía de la inervación corneal. Dr. Ignacio Alcalde Domínguez 5
- Medida de la sensibilidad corneal. Dr. Javier Belmonte Martín 6
- Psicometría y dolor. Escala visual analógica. Dr. Ronald Sánchez Ávila 7
- Patofisiología de la inervación de la superficie ocular. Dra. Juana Gallar Martínez 8
- Bases farmacológicas del tratamiento del dolor. Dra. Ana Baamonde Arbaiza 10
- Biomarcadores y dolor. Sra. Eva María Sobas Abad 12
- Antiinflamatorios no esteroideos en dolor ocular y edema macular pseudofáquico.
Dra. Maite Sainz de la Maza Serra 13
- Blefaroespasma. Dr. Francisco Arnalich Montiel 15

MÓDULO II. Inervación y trofismo de la superficie ocular. Síndrome de disfunción lagrimal y sensación de ojo seco. Dolor neuropático

- El queratocono como enfermedad neurotrófica: implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas.
Dr. Luis Fernández-Vega Cueto 16
- Correlación entre la sensibilidad corneal e irritación y parpadeo en el síndrome de disfunción lagrimal. Dr. Stephen Pflugfelder 17
- Nuevas lágrimas artificiales, nueva tecnología. Dr. David Galarreta Mira 19
- Queratopatía neurotrófica-agentes regeneradores de la matriz. Dra. M. Joao Quadrado 21
- Factores de crecimiento. *Nerve growth factor*. Dra. Ana María Muñoz Hernández 22
- Derivados hemáticos en la superficie ocular. Plasma rico en factores de crecimiento.
Dra. Ana C. Riestra Ayora 23
- Colirio de membrana amniótica en el tratamiento de úlcera neurotrófica.
Dra. Almudena del Hierro Zarzuelo 25
- Análisis por imagen de la inervación de la superficie ocular con microscopía confocal. Dr. Scott Hau . . 26
- Otra patología neurotrófica. Queratitis herpética. Dr. José María Herreras Cantalapiedra 28
- Síndrome de Wallenberg. Dra. Ana Boto de Los Bueis 29
- Parálisis facial. Dr. Nicolás Alejandro Alba 30
- Queratitis neurotrófica asociada a lagoflato. Dra. Filipa Ponces 30
- Defecto epitelial persistente con infiltrados marginales tras DSAEK. Dr. Francisco Arnalich Montiel . . . 31
- Alteración de la inervación corneal en la distrofia de Fuchs. Dra. Jesarán Fares Valdivia 31
- Inervación en queratoplastia. Dr. David Galarreta Mira 32

MÓDULO III. Dolor ocular. Diestesias y dolor neuropático. Dolor y enfermedades sistémicas

- Sensación de ojo seco y dolor ocular sin síndrome de disfunción lagrimal: dolor neuropático tras trauma o cirugía corneal. Dolor sin tinción. Dr. Stephen Pflugfelder 33
- Prevención y tratamiento pre-, intra- y posoperatorio LASIK. Dr. Carlos Lisa Fernández 35
- Dolor y cirugía de catarata. Dra. Rosa Touriño Peralba 35
- Tratamientos con ribointerferencia. Dr. Nicolás Alejandro Alba 36
- Dolor neuropático tras cirugía corneal en tratamiento por vía tópica. Dra. Cristina Peris Martínez 36
- Aportaciones de las unidades del dolor a la patología ocular. Dra. Teresa Brid Castañón 37
- Molestias oculares crónicas. Trastornos psiquiátricos. Dr. Juan A. Durán de la Colina 38
- Dolor y enfermedades sistémicas. Cefaleas y migrañas. Dra. Margarita Sánchez del Río 39
- Fibromialgia y afectación ocular. Prof. Melchor Álvarez de Mon Soto 41
- Neuralgia posherpética. Dra. María Mir Montero 42

MÓDULO IV. Manejo del dolor ocular en situaciones especiales

- Dolor y entrecruzamiento de colágeno con luz ultravioleta. Dr. A. Ramón Gutiérrez 43
- Dolor ocular en escleritis y uveítis. Dra. Maite Sainz de la Maza Serra 44
- Patología corneal asociada a colirios anestésicos. Dr. Joaquim Murta 45
- Queratitis ulcerativa periférica. Dr. Javier Celis Sánchez 46
- Erosión corneal recidivante. Dra. Teresa Rodríguez Ares 47
- Dolor ocular en ojo amaurótico. Alcohol frente a clorpromacina. Dr. Ignacio Rodríguez Uña 48
- Dolor, neurotrofia y queratitis por acantamoeba. Dr. Tomás Martí Huguet 49

BIBLIOGRAFÍA 50

TEST DE EVALUACIÓN 51

Prof. Jesús M. Merayo Lloves

Instituto Universitario
Fernández-Vega.
Universidad de Oviedo.
Coordinador de la XIII
Reunión Anual del GESOC



Dr. Jesús Montero de Iruubieta
Presidente del GESOC



Prof. Luis Fernández-Vega Sanz

Presidente de la Sociedad
Española de Oftalmología



Prof. José F. Alfonso
Presidente del SECOIR



Inervación, dolor y trofismo de la superficie ocular

Bienvenida y objetivos generales

La córnea, que es el tejido transparente del ojo, tiene una inervación sensorial 200 veces más importante que la que tiene la piel o 50 veces más que la pulpa dental. ¿Se imaginan un dolor de muelas o una quemadura en la piel? ¿Pueden intuir lo que le pasa a los músculos del brazo cuando se cortan los nervios por un traumatismo? Pues bien, esta parte externa del órgano de la visión ha desarrollado un sistema de alerta para poder parpadear ante cualquier peligro; para tener la cantidad y calidad de lágrima adecuada a cada necesidad; para llevar a través de la lágrima los nutrientes y factores regenerativos para que la córnea se conserve transparente y la conjuntiva libre de inflamación, a pesar de tener traumatismos o heridas y de los efectos del viento, el sol y los productos químicos o contaminantes; y para tolerar lentes de contacto o cirugía ocular.

Por primera vez, durante esta XIII edición de la Reunión Anual del Grupo Español de Superficie Ocular y Córnea se aborda de forma integral los problemas relacionados con la alteración de la lágrima en relación con la inervación, las patologías que tienen en común una alteración neurotrófica de la superficie ocular y los problemas relacionados con el dolor ocular, ya sea de origen en los distintos tejidos del órgano de la visión o por manifestaciones oculares de enfermedades sistémicas.

Para cubrir este objetivo, se cuenta con expertos del ámbito de la investigación en neurociencias y clínicos expertos en neurología, unidades de dolor, medicina interna, análisis de imagen y oftalmólogos que revisan las bases anatomofisiológicas de la inervación corneal, la medida de la sensibilidad y el dolor ocular, los métodos diagnósticos y las herramientas

terapéuticas. De modo práctico, se presentan casos clínicos para el debate. En esta ocasión, el Dr. Stephen Pflugfelder, del Baylor College of Medicine (Houston, Texas, Estados Unidos), nos acompaña para compartir con nosotros su experiencia en el tema, prestando especial atención a cómo manejar la sensación de ojo seco cuando la exploración oftalmológica está dentro de la normalidad.

A todos los ponentes les estamos muy agradecidos por preparar los temas seleccionados, especialmente a los investigadores y profesionales de otras disciplinas fuera de la oftalmología, que nos ayudarán a entender los problemas no resueltos en inervación, trofismo y dolor de la superficie ocular.

Nuestro agradecimiento también a los laboratorios ALCON por la financiación de la reunión.

MÓDULO 1

Conceptos actuales y bases fisiopatológicas de la inervación de la superficie ocular y bases del tratamiento. Fotofobia y blefaroespasma

Glosario de alteraciones de inervación de la superficie ocular

La superficie ocular está inervada por el nervio trigémino que, a través de su núcleo caudal y el tálamo, establece conexiones con el sistema límbico y la corteza somatosensorial. En la superficie corneal existen distintos tipos de receptores que permitirán recibir la sensación de tacto (mecanorreceptores), de frío (termorreceptores) y de dolor (mecanocirreceptores). Por tanto, una alteración de la inervación de la superficie ocular puede deberse a hipoestesia, que se puede manifestar como queratitis o úlceras, o a hiperestesia, que provocará dolor.

Se ha definido el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial o que es descrita en esos términos. Existen distintos tipos de dolor (figura 1):

- Dolor nociceptivo: el que aparece en individuos normales como consecuencia de la aplicación de estímulos que producen daño o lesión. Se trata de un dolor breve cuya duración está directamente relacionada con la duración del estímulo.
- Hiperalgnesia: se trata de un segundo grado de dolor y se define como el aumento de respuesta ante estímulos que normalmente son dolorosos. La hiperalgnesia primaria es debida a una liberación de mediadores de la inflamación a nivel de los receptores que provoca un

descenso del umbral de activación de estos. La respuesta es, por tanto, más intensa y persiste una vez que ha terminado el estímulo doloroso. También puede existir una amplificación de la señal a nivel central, que se conoce como hiperalgnesia secundaria.

- Alodinia: es el dolor producido ante estímulos que normalmente no son dolorosos. En este caso el impulso doloroso se transmite a través de receptores y vías que habitualmente no transmiten dolor. Además, pueden existir conexiones anómalas a nivel central que amplificarían la respuesta.
- Dolor neuropático: es el dolor que se produce sin estímulo nocivo y que es debido a un funcionamiento incorrecto y habitualmente irreversible de las vías sensoriales. El origen puede ser periférico a nivel del neuroma en el extremo del nervio, formado por un intento de regeneración de este, aunque también puede ser de origen central. El dolor neuropático es muy frecuente en oftalmología y se ha relacionado con multitud de procesos, entre los que destaca el LASIK (*laser assisted in situ keratomileusis*), el síndrome de Sjogren, la fibromialgia y el herpes zóster. Se puede manifestar como un dolor crónico, dolor espontáneo, alodinia o dolor por sensibilidad a la luz o a sustancias

Dra. Begoña Baamonde Arbaiza
Universidad de Oviedo. Instituto
Oftalmológico Fernández-Vega.
Oviedo





Representación de distintos tipos de dolor

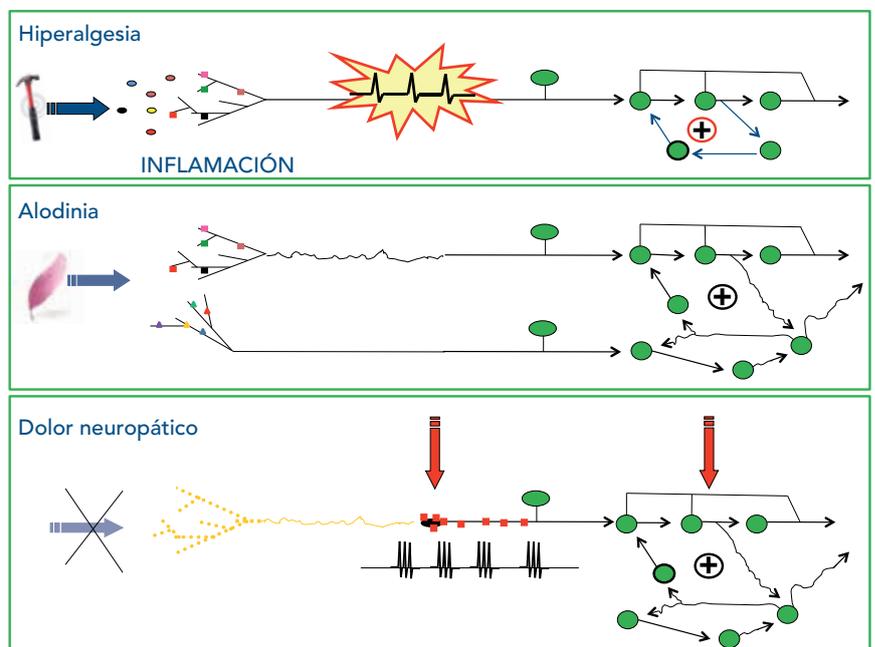


Figura 1.

volátiles como los perfumes. En ocasiones se acompaña de hipoestesia corneal, blefaroespasmos o dolor en la cara o el cuero cabelludo.

De cualquier forma, cabe destacar que la sensación de dolor es una combinación de los distintos tipos de dolor.

Anatomía de la inervación corneal

La córnea humana es la superficie tisular más densamente inervada del organismo, con alrededor de 300-400 terminales nerviosos por mm². Es, por ejemplo, 300 veces mayor que la densidad de terminaciones de la piel o 50 veces mayor que la pulpa dental. La mayor parte de la contribución nerviosa a la córnea son aferencias sensoriales procedentes de la división oftálmica del nervio trigémino (NC V). La inervación simpática es más escasa y deriva del ganglio cervical superior. No está claro si la córnea humana recibe inervación parasimpática.

Los nervios de la córnea son responsables de las sensaciones de tacto, dolor y temperatura en la superficie corneal, y suponen la primera línea de defensa contra la lesión ocular. Mediante la activación de circuitos superiores, participan en el reflejo de parpadeo y en la regulación de la producción de lágrima.

Recientemente se ha renovado el interés por la neurobiología de la córnea debido al papel fundamental que los nervios desempeñan en el mantenimiento de la homeostasis de la superficie ocular a través de la liberación de

factores tróficos. Esta característica tiene una especial relevancia hoy en día debido a los daños que sufren los nervios corneales tras una cirugía refractiva, un trasplante de córnea o infecciones herpéticas. Las alteraciones de la inervación corneal están directamente relacionadas con numerosos desórdenes de la superficie ocular, como el ojo seco o la queratitis neurotrófica. Es interesante señalar que, debido a su carácter transparente, la córnea es la única estructura en el cuerpo humano en la que los nervios pueden ser observados directamente y de forma no invasiva. Las nuevas técnicas de imagen confocal in vivo permiten hacer una evaluación de la inervación corneal del paciente de manera rápida y sin causarle molestias. Estos nuevos métodos de diagnóstico se basan en detallados estudios histológicos de la anatomía normal de los nervios de la córnea.

Los fascículos nerviosos del estroma de la córnea se originan a partir de un plexo nervioso anular en la zona del limbo esclerocorneal. Desde ahí, los fascículos entran en la córnea a nivel del estroma de manera radial, alargándose hacia el centro de la córnea. Los axones pierden la envoltura de mielina al atravesar el limbo. Una vez en el estroma, los nervios se dividen en ramas más pequeñas que tienden a dirigirse perpendicularmente hacia el estroma anterior, donde se ramifican de nuevo formando una red densa (plexo subepitelial) de finos colaterales que se pueden conectar con otros. Desde ahí, surgen pequeños fascículos nerviosos que penetran en el epitelio atravesando la membrana de Bowmann. La mayor parte de los nervios penetran en el epitelio en regiones periféricas de la córnea.

Una vez que los nervios estromales atraviesan la membrana de Bowmann, se ramifican formando haces de fibras paralelas que se disponen en un plano paralelo a la superficie, apoyados sobre la lámina basal de las células epiteliales basales. Los haces de fibras discurren desde la periferia hacia el centro de la

córnea de manera radial y constituyen el plexo nervioso subbasal. Los haces de fibras convergen en una región cercana al ápex de la córnea, formando una espiral.

Las terminales nerviosas de la córnea son terminaciones libres sin modificaciones estructurales y son responsables de la transducción de los estímulos sensoriales en señales nerviosas. Su número es directamente proporcional a la sensibilidad corneal. Los terminales nerviosos se proyectan perpendicularmente desde las fibras del plexo subbasal y hacia las capas superficiales del epitelio. Hay una gran variedad de tipos morfológicos entre los terminales nerviosos. Los terminales nerviosos suelen ser de mayor tamaño en la periferia. Existen terminaciones libres simples —largas y no ramificadas—, que se extienden horizontalmente entre las células alares del epitelio. Algunos terminales simples pueden presentar una o dos ramificaciones. Otro tipo de estructuras receptoras son los terminales complejos: terminales muy ramificados y con extensiones principalmente verticales y cortas que terminan en el estrato de las células alares o en contacto con las células superficiales del epitelio. Los diferentes tipos morfológicos tienen su correspondencia funcional específica.

El patrón normal de inervación de la córnea sufre cambios significativos asociados a la edad y también se ve alterado en situaciones patológicas oculares y sistémicas. De esta manera, se ha observado que la densidad de terminales y fibras nerviosas de las córneas de personas ancianas es significativamente menor que en individuos jóvenes. La disminución observada se ha asociado con anomalías morfológicas en las fibras nerviosas y con una disminución de la sensibilidad corneal. Los circuitos nerviosos que regulan el lagrimeo y otros reflejos están deteriorados y también disminuye el aporte neurotrófico. Este escenario conduce a la aparición de los signos de ojo seco y a la complicación de la cicatrización de lesiones de la córnea.

Dr. Ignacio Alcalde Domínguez
Grupo de Superficie Ocular. Fundación de Investigación Oftalmológica.
Asturias



Medida de la sensibilidad corneal

Debido a su densa inervación, la córnea es capaz de desencadenar una de las respuestas reflejas más evidentes del organismo, lo que permite investigar la sensibilidad tras el estímulo de la superficie ocular observando el reflejo de parpadeo que se produce o interrogando al paciente sobre las cualidades de la sensibilidad percibida. De esta forma, existen métodos objetivos y subjetivos para explorar la sensibilidad ocular, que se pueden realizar con instrumentos de contacto o no contacto.

El examen de la sensibilidad corneal más sencillo consiste en un filamento de algodón que puede ponerse en contacto con la superficie ocular, interrogando al paciente sobre la sensación percibida.

Cuando se quiere cuantificar la magnitud del estímulo se utilizan los estesiómetros. El primero fue desarrollado por Von Frey a finales del siglo XIX y consistía en crines de caballo de 20-30 mm de longitud. Este método estuvo vigente hasta la aparición del estesiómetro de Boberg-Ans en 1955, en el que se utilizaba un filamento de nailon que superaba los inconvenientes de la rigidez de los pelos de caballo.

En la actualidad el más utilizado en la clínica es el estesiómetro de Cochet y Bonet, aparecido en 1960. Consiste en un filamento de nailon montado en un mango con una cremallera que permite variar la longitud del filamento. Se basa en las variaciones de presión que permite aplicar un filamento de sección conocida y longitud variable sobre la superficie ocular. Normalmente se inicia la exploración con la máxima longitud del hilo que proporciona la menor presión, aproximándolo perpendicularmente a la superficie del ojo hasta generar una respuesta en el paciente. Las siguientes mediciones se efectuarán con longitudes cada vez más cortas ejerciendo una mayor presión. Sus inconvenientes son el frecuente parpadeo del paciente como respuesta al ver acercarse el filamento. Además, el mínimo estímulo que genera el instrumento con frecuencia supera el umbral de sensibilidad de las córneas sanas.

Debido a ello se han creado otros estesiómetros para mejorar estas medidas, aunque no han llegado a aplicarse masivamente en la práctica clínica.

El estesiómetro de gas de Belmonte permite estimular de forma específica distintos tipos de sensibilidad. Consiste en una bombona de aire comprimido y otra de CO₂ conectadas a través de unas válvulas que controlan el flujo y la presión, con control electrónico de la proporción de ambos gases. También se controla y varía a voluntad la tempe-

ratura a la cual sale el flujo de gas a 5 mm del ojo del paciente. Este estesiómetro permite estimular de forma específica la sensibilidad mecánica, química y térmica.

La sensibilidad ocular se puede alterar en diversas patologías como el ojo seco, aunque los resultados de los estudios son controvertidos, pues algunos investigadores han observado hipoestesia y otros hiperestesia en la misma patología.

La queratitis herpética es una de las patologías que más afecta la sensibilidad ocular y en los estudios realizados con estesiómetro de gas se ha observado un aumento del umbral de sensibilidad mecánica y química, aunque la respuesta al frío permanece invariable. La alteración de la sensibilidad en esta patología es un factor predictor de la enfermedad recurrente.

La diabetes mellitus también afecta la sensibilidad ocular y en los estudios realizados con estesiómetro de gas se observa una alteración marcada de la sensibilidad al frío, que es más importante en los pacientes de mayor edad.

La cirugía por LASIK es el procedimiento refractivo que más altera la superficie ocular, en la que se ha observado un aumento de los umbrales de sensibilidad respecto a los niveles preoperatorios. La recuperación de la sensibilidad no se produce hasta varios meses después de la intervención.

Conclusión

La medida de la sensibilidad ocular ha permitido avanzar en el conocimiento de la fisiopatología ocular. Sin embargo, todavía es un método de uso infrecuente en la práctica clínica porque depende en exceso de la subjetividad del paciente, consume mucho tiempo de exploración y precisa instrumentos grandes y complejos.

Dr. Javier Belmonte Martín
Clínica Vistahermosa. Alicante



Psicometría y dolor. Escala visual analógica

Existen distintas escalas de valoración de la calidad de vida aplicadas a la oftalmología, como la VF-14 (función visual), la SF-36 (*short form*), que es mucho más general, la escala IVI-VRQoL (*impact of vision impairment [IVI] vision-related quality of life [VRQoL]*), que es una escala específica de impacto visual, y la German Scale (escala alemana), que es una modificación y adaptación de la escala IVI.

La escala VF-14 está formada por cinco dimensiones y ha sido definida para los pacientes con catarata en los que se pretende valorar la repercusión funcional de la catarata y la eficacia de la cirugía. Las dimensiones son visión de lejos, visión de cerca, precisión y claridad visual, conducción nocturna y conducción diurna.

El impacto del deterioro visual (IVI) es una de las más utilizadas en oftalmología. Comprende 28 elementos con tres subescalas específicas: lectura y acceso a la información, movilidad e independencia, y bienestar emocional.

Más definida es la escala NEI-VFQ (National Eye Institute Funcional Questionary)¹, que trata de evaluar la función visual y la repercusión en la calidad de vida. Consta de 51 preguntas agrupadas en trece dominios. Existe una versión resumida en 25 preguntas también agrupadas en trece dominios

que incluyen uno específico de dolor ocular. Las escalas de dolor son escalas de evaluación subjetiva que deben ser cuantificadas. Esta escala de evaluación del dolor es una escala ascendente y ha sido aplicada a múltiples patologías oftalmológicas como la uveítis, la retinopatía diabética, el glaucoma, la degeneración macular asociada a la edad, la cirugía de catarata y refractiva.

La escala visual analógica (EVA) (figura 2) es una escala más dirigida, subjetiva, cuantificable, medible y reproducible. Es una escala graduada del 0 al 10, en la que el 0 representa que no hay dolor y el 10 el peor dolor posible. Ha sido validada en pacientes con alteración de la superficie ocular. Tiene dos grandes componentes, frecuencia y gravedad, y es muy fácil de aplicar². Una vez pasada la escala en la primera visita, es importante que en las visitas sucesivas (figura 3) se marque el resultado de la visita anterior antes de pasarla de nuevo al paciente, de forma que este sea capaz de desplazarse adelante o atrás dependiendo de la frecuencia y la gravedad de los síntomas.

Se trata, pues, de un cuestionario corto, rápido, cuantitativo, con un elevado nivel de repetibilidad (frecuencia, gravedad) y que tiene una correlación del 85 % con la tinción corneal, permitiendo ajustes en los tratamientos del

paciente con dolor ocular. Es muy utilizada en los ensayos clínicos³.

También sirve para otros síntomas de la superficie ocular, como el picor, el rascado y el frotamiento, y sus resultados son extrapolables tanto en la necesidad como en la frecuencia e intensidad (figura 4).

EVA. Molestias en ojo seco. Visitas sucesivas

1. **Frecuencia** de los síntomas. Por favor, ponga una X en la línea para indicar la frecuencia con la que normalmente siente sus ojos secos y/o irritados en comparación con su visita de hace dos meses

Raramente _____ Siempre

Última visita

2. **Gravedad** de los síntomas. Por favor, ponga una X en la línea para indicar la gravedad con la que normalmente siente sus ojos secos y/o irritados en comparación con su visita de hace dos meses

Muy leve _____ Muy grave

Última visita

SANDE: Symptom Assessment in Dry Eye

Schaumberg DA, et al. Development and Validation of a Short Global Dry Eye Symptom. Index The Ocular Surface 2007;5:50-57.

Figura 3.

Escala visual analógica. Consultas sucesivas

No Necesidad 0 % _____ Máxima 100 %

Frecuencia 0 % _____ 100 %

Intensidad 0 % _____ 100 %

Por favor, marque con una cruz, en la línea horizontal, la zona que indique su nivel de molestias oculares en relación con la sensación de necesitar rascarse o frotarse los ojos.

El extremo de la izquierda se corresponde con «No necesidad o 0 % necesidad de rascarse o frotarse los ojos». El de la derecha se corresponde con «Necesidad máxima o 100 % de necesidad de rascarse o frotarse los ojos»

Picor, rascado y frotamiento

Figura 4.

Dr. Ronald Sánchez Ávila
Instituto Oftalmológico Fernández-Vega. Oviedo



Escala visual analógica. Molestias en ojo seco

1. **Frecuencia** de los síntomas. Por favor, ponga una X en la línea para indicar la frecuencia con la que normalmente siente sus ojos secos y/o irritados

Raramente _____ Siempre

2. **Gravedad** de los síntomas. Por favor, ponga una X en la línea para indicar la gravedad con la que normalmente siente sus ojos secos y/o irritados

Muy leve _____ Muy grave

SANDE: Symptom Assessment in Dry Eye

Schaumberg DA, et al. Development and Validation of a Short Global Dry Eye Symptom. Index The Ocular Surface 2007;5:50-57.

Figura 2.

Patofisiología de la inervación de la superficie ocular

La inervación corneal tiene distintos papeles funcionales que se pueden agrupar en una función protectora y una función trófica. De hecho, las terminaciones nerviosas que existen en la córnea darán origen a una serie de sensaciones que iniciarán los reflejos de protección (parpadeo y lagrimación), detectarán los estímulos potencialmente lesivos y contribuirán a la respuesta inflamatoria y además liberarán factores tróficos que contribuirán a mantener la integridad de la córnea.

El grupo de trabajo de Alicante ha realizado estudios de registro de las terminaciones nerviosas de la córnea mediante electrodos, ha valorado los cambios morfológicos en la inervación de la córnea en distintas patologías, y su principal actividad se ha centrado en los procesos de transducción.

De esta forma se ha observado la existencia de tres grandes clases de receptores sensoriales inervando la córnea, que, según el tipo de canales de que dispongan en las terminaciones periféricas, serán capaces de responder a estímulos específicos en la córnea. Se ha observado que en esta existe un 30 % de fibras sensoriales que responden exclusivamente a la estimulación mecánica con receptores distribuidos por toda la superficie ocular y un 70 % de receptores que responderán a la estimulación mecánica, química y al calor, por lo que se los denomina nociceptores polimodales^{3,4}.

Una pequeña proporción de receptores está distribuida por toda la superficie ocular y responden a la disminución de la temperatura de la superficie ocular. Estos receptores sensibles al frío se dividen en dos poblaciones desde el aspecto funcional: los de umbral bajo, que responden a pequeños cambios de temperatura, y los de umbral alto, que responden a cambios de temperatura de mayor intensidad. Estos termorreceptores son responsables de la

respuesta a pequeños cambios en la osmolaridad del ojo⁵. A partir de estos hallazgos se ha elaborado una teoría sobre la evolución de la respuesta de los mecanorreceptores y los nociceptores polimodales en el tiempo entre parpadeos. Entre un parpadeo y el siguiente se producirán cambios en el grosor de la película lagrimal, su osmolaridad y temperatura, provocando un parpadeo para volver a la posición normal. Por tanto, el parpadeo espontáneo viene determinado por la actividad refleja de los receptores de la superficie ocular.

Diferencias en las sensaciones evocadas

Estos receptores, una vez activados, serán capaces de evocar distintas sensaciones. Con el estesiómetro de gas se han podido comprobar las distintas cualidades de la sensación que se pueden evocar cuando se estimulan selectivamente cada una de las poblaciones de receptores sensoriales de la superficie de la córnea.

Diferencias en la respuesta refleja

La activación de los mecanorreceptores y nociceptores polimodales producirá una respuesta refleja de aumento de la lagrimación, mientras que esto no ocurre con la activación de los termorreceptores de frío⁶. Sin embargo, la activación de los receptores del frío se interpreta a nivel central como la señal de mantenimiento de la lagrimación basal.

Inflamación y lesión de los nervios corneales

En la inflamación, en los receptores polimodales se produce un aumento de la respuesta a la estimulación como consecuencia de una sensibilización debida al efecto de los mediadores de la inflamación que provocan aumento de la sensibilidad del receptor polimodal. La sensibilización podría estar relaciona-

Dra. Juana Gallar Martínez
Instituto de Neurociencias de la
Universidad Miguel Hernández.
Alicante



da con la fofobia. En cierta forma, la fofobia podría ser un proceso de alodia como consecuencia de la inflamación de los nociceptores polimodales que comparten campo receptor entre la córnea y el iris.

Cuando existe lesión, como ocurre con la cirugía fotorrefractiva, disminuye la respuesta local a la estimulación, de forma que al lesionar un nociceptor polimodal se disminuye de manera importante su respuesta a la estimulación natural.

En la inflamación, los termorreceptores de frío disminuyen significativamente su respuesta. Como consecuencia a la exposición a determinados mediadores de la inflamación, los canales de membrana responsables de la respuesta al frío se desensibilizan y dejan de responder al estímulo. Tras la lesión sucede lo contrario, con un aumento de la respuesta al frío.

En resumen, durante la inflamación hay un aumento de la actividad de los receptores polimodales mientras que existe una disminución de la actividad de los termorreceptores del frío, pero después de la lesión se da un aumento de actividad de ambos tipos de receptores.

Ojo seco

Ante una alteración crónica de la superficie ocular como el ojo seco, en un modelo animal se han observado determinadas alteraciones en la morfología de los nervios con aumento de la actividad de los nociceptores polimodales respecto a los controles, así como la misma reacción en los termorreceptores de frío.

Así pues, ante una inflamación ocular estándar como puede ser una conjuntivitis alérgica, se produce un gran aumento de la actividad de los nociceptores polimodales que se traduce en el desarrollo de sensaciones anormales, así como en un aumento de la lagrimación refleja y del parpadeo, y al mismo tiempo existe una disminución de la actividad de los receptores de frío que afectará a los de umbral bajo y alto. Esta situación es distinta ante los problemas de sequedad. En este caso existe aumento de la actividad de los nociceptores polimodales que desencadenará aumento de las sensaciones anormales y del parpadeo, así como de la actividad de los termorreceptores de frío, principalmente los de umbral alto, que serían los responsables de la sensación exagerada de sequedad ocular percibida en esta patología (figura 5).

Patofisiología de la inflamación ocular

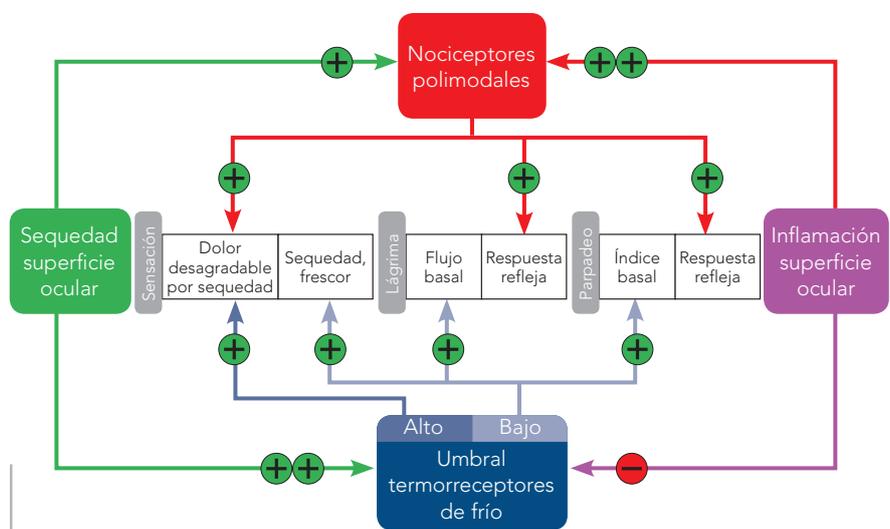


Figura 5.

Bases farmacológicas del tratamiento del dolor

La mayoría de los fármacos utilizados para el dolor en oftalmología son los anestésicos locales, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticoides.

Anestésicos locales

La sensación dolorosa se transmite a lo largo del nociceptor fundamentalmente mediante la apertura de canales de sodio. La acción analgésica de los anestésicos locales se debe al bloqueo de estos canales. Los canales de Na^+ no se encuentran solo en las fibras nociocéptivas, sino también en las fibras motoras por lo que el empleo de anestésicos locales también puede conllevar parálisis muscular.

El anestésico local accede al canal de sodio desde el interior de la célula y para ello debe atravesar la membrana, es decir, debe ser liposoluble. Los anestésicos son bases débiles que pueden estar parcialmente ionizadas, lo que indica que una proporción estará cargada y otra sin carga. Solo la parte no ionizada (no cargada) es la que difunde. Los anestésicos cuyo pKa (constante de disociación) esté más cercano al pH del medio (7,4) tendrán más fracción no ionizada y, por lo tanto, penetran antes en la célula. Esta es la base de la rapidez de acción de los anestésicos.

El ojo no está preparado para que los fármacos penetren con facilidad, por eso estos deben estar en solución hidrosoluble, pero a su vez deben ser capaces de atravesar la capa liposoluble de la córnea. Además, debe tenerse en cuenta el volumen instilado, ya que una gota tiene un volumen aproximado de 40-70 μl , mientras que la película lagrimal es de 10 μl y el fondo de saco de 30 μl . Todo lo que supere este volumen, simplemente, sobra.

Antiinflamatorios no esteroideos

Cuando se produce daño celular, los fosfolípidos de membrana, a través de

la fosfolipasa A2, se transforman en ácido araquidónico. Este, a su vez, por la acción de la ciclooxigenasa (COX), dará lugar a sustancias liposolubles (prostaglandinas, que sensibilizan el nociceptor a los estímulos nociocéptivos, y tromboxanos) que salen de la célula y producen vasodilatación, dolor, miosis, inflamación, angiogénesis y reacciones alérgicas. Los AINE bloquean la COX y evitan así la producción de todos estos efectos (figura 6).

Existen dos tipos de COX, una constitutiva (COX-1), que, entre otros lugares, se encuentra en el estómago, y una inducible (COX-2), que se expresa en tejidos inflamados. Aunque los antagonistas de la COX-2 producen menos efectos adversos digestivos, los efectos cardiovasculares han limitado su empleo.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides actúan sobre todo en los receptores localizados en la retina y el cristalino.

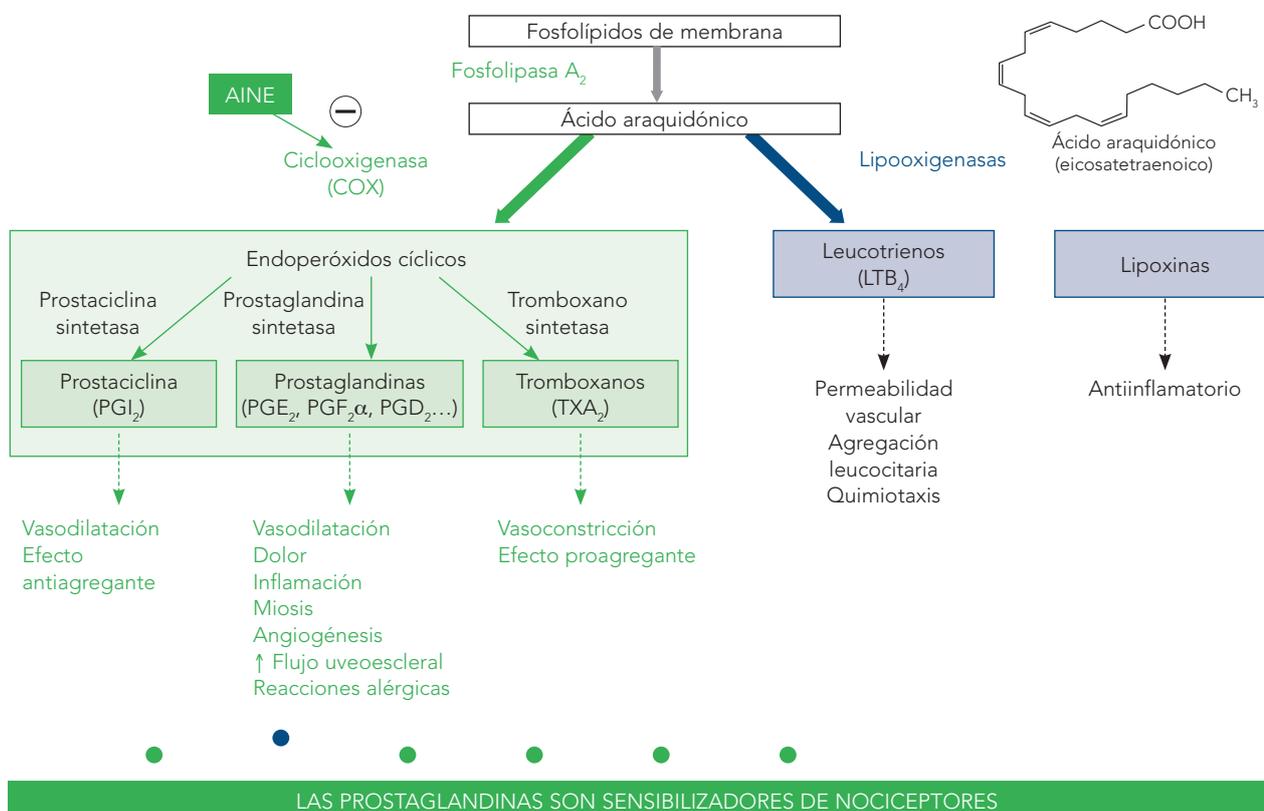
El glucocorticoide debe penetrar en la célula, unirse a su receptor, y este a su vez al ADN. Por ello no se obtienen efectos inmediatos, ya que la síntesis de proteínas es un proceso lento. Los glucocorticoides disminuyen las proteínas inflamatorias, aumentan las proteínas antiinflamatorias y la apoptosis de linfocitos T. Entre otros efectos, bloquean la misma vía que los AINE (COX) por inhibir la fosfolipasa A2. El orden de potencia antiinflamatoria de los corticoides administrados por vía sistémica no es el mismo que el que presentan cuando se administran por vía tópica ocular.

Conviene recordar que uno de los efectos adversos más importantes de estos fármacos es el aumento de la presión intraocular, más pronunciado con la dexametasona y la prednisolona⁷, así como el desarrollo de cataratas.

Dra. Ana Baamonde Arbaiza
Universidad de Oviedo



Mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos



LAS PROSTAGLANDINAS SON SENSIBILIZADORES DE NOCICEPTORES

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Figura 6.

Sensibilización central

El dolor crónico se asocia con frecuencia a la producción de sensibilización central, que, en el caso del dolor ocular, se relaciona con una transmisión aumentada de la señal que llega desde el nociceptor hacia la segunda neurona situada en el núcleo del trigémino, a nivel del tronco encefálico. En este caso, se utilizan fármacos administrados de forma sistémica (gabapentina, opiáceos, antidepresivos). La gabapentina bloquea canales de calcio situados en el terminal del nociceptor y, secundariamente a ello, inhibe la liberación de transmisores que estimulan la segunda neurona situada en el núcleo del trigémino. Los opiáceos tienen sus propios receptores en la zona tanto pre- como postsináptica e inhiben directamente estas neuronas implicadas en la transmisión de la señal dolorosa.



Biomarcadores y dolor

En la actualidad, el grupo de trabajo de la Universidad de Valladolid está centrando su investigación en la elaboración de un modelo de evaluación clínica del dolor que sustituya a los existentes, así como en la medición del dolor de forma objetiva a través de unos biomarcadores en saliva.

El modelo de evaluación clínica del dolor se está aplicando sobre la cirugía de ablación de superficie avanzada (ASA), por lo que se trata de dolor corneal, posquirúrgico y agudo. De hecho, se ha alcanzado un consenso respecto a la necesidad de nuevos modelos para investigar el desarrollo del dolor posquirúrgico y su tratamiento preventivo.

Además de un nuevo modelo de medición del dolor, se precisa un procedimiento objetivo para medirlo. En la actualidad se usan las EVA, que son subjetivas. En esta área es donde los biomarcadores son necesarios.

Biomarcadores

Un biomarcador es una característica medible en el sistema biológico que cambia por la enfermedad, aunque también por otros factores⁸. Frecuentemente se asocia a una sustancia como puede ser un anticuerpo que indica una infección. Pero también puede ser la capa de fibras de la retina, cuya disminución puede ser un indicador de esclerosis múltiple.

Utilidad de los biomarcadores

Si relacionamos los biomarcadores con la enfermedad, estos pueden ser útiles para su detección (incluso para detección precoz) o para evaluar el riesgo de padecerla, progresión o actividad. Aplicados a los tratamientos, los marcadores pueden ser útiles como predictores de las respuestas a fármacos, para evaluar los tratamientos más efectivos, para personalizar tratamientos o incluso para descubrir nuevos fármacos.

Características de un buen biomarcador

Es importante que la enfermedad esté reconocida internacionalmente siempre de la misma manera. Además, la obtención del biomarcador debe ser fácil, segura, preferentemente no invasiva y rentable, sin olvidar que ha de validarse. Por último, se necesita una plataforma tecnológica que permita utilizarlo en la clínica, así como su comercialización.

Potenciales biomarcadores en dolor

Existen estudios que demuestran que los biomarcadores se pueden utilizar para identificar y cuantificar el dolor. De hecho, el grupo de trabajo de la Universidad de Valladolid ha diseñado un procedimiento para medir el dolor corneal a través de unos biomarcadores en saliva. La obtención de la saliva es menos invasiva que la de sangre. También se recoge lágrima para analizar biomarcadores relacionados con dolor e inflamación.

Las sustancias que ya han sido consideradas como posibles biomarcadores del estrés y del dolor son: cortisol (aunque en este sentido existe gran controversia), α -amilasa, inmunoglobulina A (Ig A) secretora, y los más frecuentes como la testosterona y el receptor II de la fracción soluble del factor de necrosis tumoral α (sTNF α RII)^{9,10}.

El estudio se realizó en sujetos normales con dos tomas de muestras a las mismas horas y en condiciones similares. Los resultados muestran que no existen diferencias significativas entre las dos tomas, excepto en la testosterona, que sí demostró diferencias significativas. Al analizar el coeficiente de correlación se observó que los marcadores que presentaron más potencia fueron sTNF α RII y la Ig A secretora. En breve se iniciará un estudio para determinar cómo se comportan estos biomarcadores ante el dolor tras cirugía.

Sra. Eva María Sobas Abad
DUE. Universidad de Valladolid



Antiinflamatorios no esteroideos en dolor ocular y edema macular pseudofáquico

Un estímulo traumático, como la cirugía, desencadenará la cascada del ácido araquidónico, que liberará prostaglandina y COX, así como los leucotrienos y la lipooxigenasa, todos ellos mediadores de la inflamación y del dolor.

Los corticoesteroides inhibirán la fosfolipasa, aunque se sabe que estos fármacos tienen efectos secundarios. Los AINE son los responsables de la inhibición de la COX y son los fármacos indicados para evitar el proceso inflamatorio y el dolor.

Edema macular cistoide pseudofáquico

El edema macular cistoide (EMC) pseudofáquico se inicia por el estímulo inflamatorio de una cirugía de cataratas que provocará la producción de prostaglandina en el humor acuoso, que se dirigirán a la zona posterior, invadirán el humor vítreo y llegarán a la retina, donde pueden romper la barrera hemato-retiniana y producir el EMC.

Los factores de riesgo de la aparición de EMC son la diabetes, la hipertensión arterial, la existencia de patologías oculares persistentes como uveítis o la obstrucción de vena retiniana entre otras, complicaciones quirúrgicas como la rotura de la cápsula posterior o la pérdida de vítreo.

El EMC es la causa más frecuente de pérdida visual tras una cirugía de cataratas sin complicaciones, con una incidencia del 2 % en los casos sin complicaciones y del 20 % en los de rotura de la cápsula posterior. El riesgo en los pacientes diabéticos asciende al 31 % en los que no tienen retinopatía diabética y al 81 % en los que sí la presentan debido a los múltiples cambios vasculares de estos pacientes en la retina. El EMC tiene un pico de incidencia entre las semanas 4 y 6 después de la cirugía de cataratas, por lo que se

considera una complicación tardía del posoperatorio^{11,12}.

Objetivos de la terapia con antiinflamatorios no esteroideos

Los objetivos de la terapia con AINE en una cirugía de catarata son tratar la inflamación posquirúrgica, prevenir la miosis intraoperatoria y reducir el dolor tras la cirugía. Además, se busca un efecto de prevención de edema macular pseudofáquico.

Mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE inhiben la ruta de la COX, limitando la formación de prostaglandina. La COX-2 es un enzima inducible y la responsable del aumento en la producción de prostaglandina durante el proceso inflamatorio en el ojo. La formación de las prostaglandina es uno de los factores más importantes causantes de la inflamación posoperatoria y del EMC.

Es importante identificar los factores de riesgo para la enfermedad y se recomienda iniciar el tratamiento unos días antes de la cirugía y prolongarlo en el posoperatorio. Existe una reciente revisión del tratamiento del edema macular pseudofáquico en la *Revista Española de Investigación Oftalmológica*¹³, así como unas guías clínicas de la Sociedad Española de Retina y Vítreo.

El AINE ideal será el que posea la habilidad de penetrar hasta los tejidos intraoculares diana como el humor acuoso y el segmento posterior de la retina, con una eficacia antiinflamatoria excelente con propiedades analgésicas y que mantenga la barrera hematoacuosa y la barrera hematorretiniana, a la vez que sea seguro y comfortable.

Nevanac®, cuyo principio activo es nepafenaco, es una nueva clase de terapia antiinflamatoria no esteroidea of-

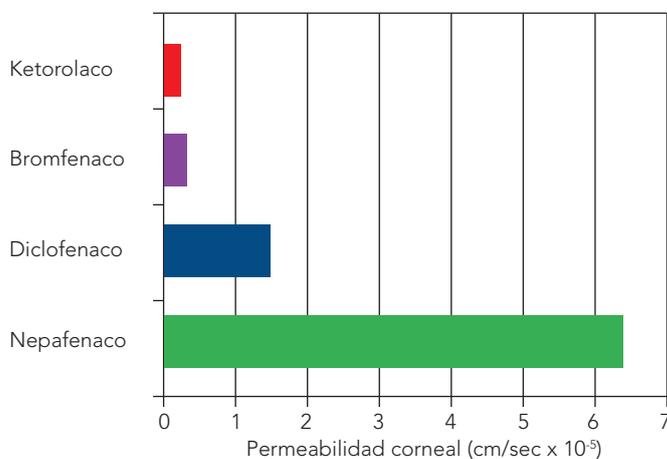
Dra. Maite Sainz de la Maza Serra

Hospital Clínic de Barcelona.
Universidad de Barcelona





Grado de permeabilidad corneal de diferentes antiinflamatorios no esteroideos



Lindstrom R, et al.¹⁵

Figura 7.

tálmica. Nepafenaco es el profármaco de amfenaco. Es una molécula neutra (sin carga)^{14,15}, lo que le permite ser más permeable a través de la córnea. En la córnea se transforma en amfenaco, forma activa del fármaco, por un proceso de hidrólisis. Es mayor la concentración de amfenaco en la retina coroides que en el iris y cuerpo ciliar, y este, a su vez, mayor que en la córnea.

Beneficios del profármaco

Nepafenaco se hidrolizará en los tejidos intraoculares y no en la superficie ocular, de modo que se minimizan los posibles efectos adversos. La mayor parte de la hidrólisis tiene lugar en la retina-coroides¹⁴. Nepafenaco presenta una gran permeabilidad a través de la córnea en comparación con otros AINE (figura 7)¹⁵. Existen dos presentaciones de Nevanac[®] a distinta concentración. Nevanac[®] 1 mg/ml, indicado en la prevención de edema macular pseudofáquico en pacientes diabéticos que van a someterse a una cirugía de catarata, e indicado también para la prevención y tratamiento del dolor e inflamación tras cirugía de catarata. La posología de Nevanac[®] 1 mg/ml es de 1 gota 3 veces al día, empezando el día anterior a la cirugía y continuando durante el día de la cirugía y hasta los 21 días del período posoperatorio. Debe administrarse una gota adicional de 30 a 120 minutos antes de la cirugía. En la indicación de prevención de edema macular pseudo-fáquico, el tratamiento debe durar hasta los 60 días del posoperatorio.

Recientemente se ha iniciado la comercialización de Nevanac[®] 3 mg/ml, indicado en la prevención y tratamiento del dolor y la inflamación después de la cirugía de catarata. El nuevo Nevanac[®] 3 mg/ml tiene la ventaja de simplificar la posología. Requiere 1 gota al día en lugar de 1 gota 3 veces al día. Empezando también el día antes de la cirugía, el mismo día de la cirugía y hasta 21 días después de la cirugía.

Blefaroespasmos

El blefaroespasmos es una patología en la frontera entre lo oftalmológico y lo neurológico. Se trata de una distonía que se caracteriza por la contracción del músculo orbicular, que presenta un cierre forzado e involuntario de los ojos. Es espontáneo, espasmódico, bilateral y a veces asimétrico, más o menos intermitente. Los músculos afectados pertenecen al área inervada por la división temporal del nervio facial y son el orbicular ocular, el procer, el corrugador y el frontal.

Existen distintas formas de presentación según la afectación muscular. En algunos casos se pueden presentar contracciones musculares asociadas como la tracción orbicular (síndrome de Meige) o con contracciones musculares cervicales (síndrome de Brueghel). No se deben confundir con contracciones mio-tónicas faciales que se asocian a parálisis faciales previas ni tampoco con los tics.

El nervio orbicular tiene una zona preseptal que produce la contracción involuntaria del párpado y una rama septal y periorbitaria que es responsable de la contracción voluntaria. El parpadeo sirve para la producción de la lágrima, como mecanismo de protección, que se origina también al cambiar la mirada de un lado a otro.

Se pensaba que el hiperreflejo del parpadeo tenía un origen psiquiátrico, pero se ha podido comprobar que no es cierto, aunque existe un problema neurológico. Las distintas hipótesis indican una posible excitabilidad del centro control, el aumento del estímulo trigeminal, la anomalía sensorial, anomalías de la plasticidad ante el reflejo de parpadeo y posibles alteraciones corticales. Cualquiera de ellas o una combinación de varias puede producir el blefaroespasmos.

El blefaroespasmos puede ser primario o secundario. En este caso

existen causas identificables oculares (blefaroespasmos reflejo), neurológicas degenerativas, metabólicas o traumáticas. También puede ser originado por fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica como las benzodiazepinas, los dopaminérgicos, los descongestionantes nasales y los simpaticomiméticos.

El blefaroespasmos esencial benigno es más frecuente en mujeres entre la quinta y la séptima década de la vida y puede ser aislado o asociarse a movimientos distónicos faciales o cervicales.

El blefaroespasmos reflejo se ha asociado a patologías como el ojo seco, enfermedades palpebrales como el ectropión, enfermedades de la córnea, conjuntiva o esclera, enfermedades intraoculares o incluso a defectos de refracción. Los síntomas aparecen de forma lenta y con un curso progresivo y una gravedad variable. Los pacientes son capaces de identificar desencadenantes como la luz o el viento y de realizar gestos que les permiten abrir el ojo.

Es difícil determinar si existe un componente esencial o reflejo en este tipo de personas. Un 11 % tiene un ojo seco diagnosticado previamente y más del 50 % presentan síntomas de ojo seco. Los neurofármacos que se utilizan para el blefaroespasmos esencial pueden agravar el ojo seco.

En este tipo de pacientes se debe iniciar el tratamiento de la superficie ocular como se realiza con aquellos con sensación de ojo seco. En ocasiones el bótox puede mejorar los signos y los síntomas, así como la inflamación. De hecho el tratamiento del blefaroespasmos es la toxina botulínica. La aplicación del bótox será distinta si se trata de un blefaroespasmos preseptal o pretarsal.

Dr. Francisco Arnalich Montiel
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Madrid



MÓDULO II

Inervación y trofismo de la superficie ocular. Síndrome de disfunción lagrimal y sensación de ojo seco. Dolor neuropático

El queratocono como enfermedad neurotrófica: implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas

El queratocono es una enfermedad bilateral y no inflamatoria de la córnea que produce un adelgazamiento corneal unido a una pérdida progresiva de agudeza visual (AV). Sin embargo, existe evidencia de que esta definición está quedando incompleta, ya que el queratocono es una enfermedad inflamatoria y también neurotrófica.

La relación del queratocono con el frotamiento, la alergia, y enfermedades hormonales y sistémicas está bien establecida. También se ha descrito su relación con factores de inflamación como las interleucinas, con las metaloproteasas (MMP), el óxido nítrico, así como fenómenos de apoptosis y factores genéticos.

El área central de la córnea es 2-3 veces más sensitiva que el área periférica. Se debe recordar que las lentes de contacto y la cirugía intraocular pueden afectar la sensibilidad corneal^{16,17}. De esta forma, la inervación ejerce un rol protector frente a agentes nocivos, transmite información sensitiva, mantiene el trofismo de los tejidos y es el brazo aferente del parpadeo y de la secreción de la lágrima.

En el queratocono está demostrada la alteración clínica, en la que existe una mayor prominencia y visibilidad de los nervios corneales como signo de aparición temprana. También existe una alteración morfológica, con terminacio-

nes nerviosas desordenadas con bucles característicos en su morfología.

Hace ya años se describió la ausencia del receptor del factor de crecimiento neural (*nerve growth factor* [NGF]) en los pacientes con queratocono, demostrando su ausencia anatomopatológica así como en cultivos celulares¹⁸. En la imagen obtenida con inmunocitoquímica fluorescente en una persona sana se observa una elevada fluorescencia verde debida a la expresión de TrkA (*tyrosine kinase receptor A*). La imagen de un paciente con queratocono pierde la expresión de TrkA y por tanto la fluorescencia. Se ha podido comprobar que los queratoconos tienen sensibilidad disminuida a la temperatura, así como a los estímulos químicos y mecánicos, respecto a personas sanas.

Está clara la asociación de queratocono con el frotamiento, ya que el 83 % de los pacientes refieren que se frota, frente al 58 % de la población general. Los motivos por los que lo hacen son el picor, la estimulación visual, déficit de receptor TsKA, estímulos psiquiátricos o por placer.

El tratamiento consiste en evitar el ojo seco con lágrimas artificiales, aplicar tratamiento antiinflamatorio y en casos más avanzados administrar antihistamínicos tópicos y en caso necesario psicofármacos.

Dr. Luis Fernández-Vega Cueto
Departamento de Córnea y Cristalino.
Instituto Oftalmológico Fernández-Vega. Oviedo



Correlación entre la sensibilidad corneal e irritación y parpadeo en el síndrome de disfunción lagrimal

La disfunción lagrimal es una de las patologías más prevalentes en oftalmología. Es frecuente que los pacientes se quejen de síntomas irritativos oculares como la sequedad, la sensación de cuerpo extraño y de ardor ocular. Sin embargo, es curioso observar que algunos pacientes con patologías de la superficie ocular de moderadas a graves presentan pocos síntomas.

La inestabilidad lagrimal y las alteraciones epiteliales pueden provocar una desorganización de la función de la barrera epitelial corneal que a su vez puede afectar a la sensibilidad de la córnea, así como a su morfología nerviosa¹⁹. Sin embargo, existe controversia entre los estudios publicados en los que se midió la sensibilidad corneal en ojo seco con métodos tanto de contacto como de no contacto, en los que se han comunicado tanto aumentos como disminuciones de la sensibilidad¹⁹⁻²². La mayoría de los estudios fueron realizados con el estesiómetro de Belmonte. Estos resultados contradictorios pueden explicarse, probablemente, porque los estudios que indicaron la existencia de hipoestesia incluyeron pacientes con síndrome de Sjogren, mientras que los que indicaron la presencia de hiperestesia no lo hicieron.

Nuestro estudio tuvo como objetivo comparar la sensibilidad corneal en pacientes con disfunción lagrimal (alteración de la glándula de meibomio, déficit acuoso lagrimal y chálasis conjuntiva) utilizando estesiómetro de contacto y de no contacto, así como evaluar las correlaciones existentes entre la sensibilidad corneal, el índice de parpadeo y los parámetros clínicos. En este estudio de casos y controles, se realizó la recogida de datos durante dos años. Se utilizaron protocolos estandarizados para medir la función lagrimal, con cuestionarios de irritación (test OSDI [*ocular surface disease index*] y EVA de cinco pregun-

tas), AS-OCT (*anterior segment optical coherence tomography*) para evaluar el grosor de la lágrima, *fluorescein tear break-up time* (TBUT), tinción con colorante de córnea y conjuntiva, y el test de Schirmer.

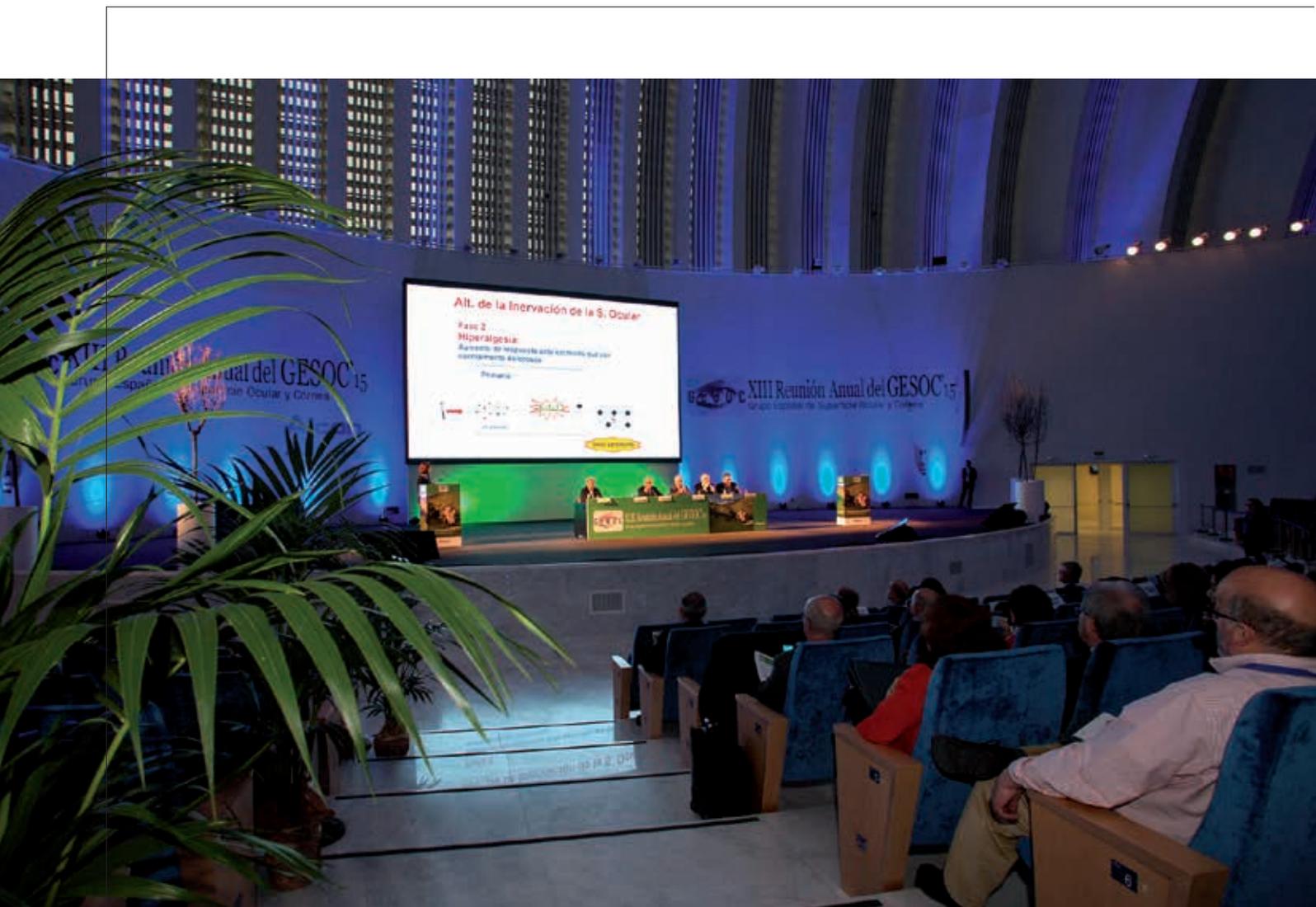
Las características demográficas indicaron que el número de sujetos fue similar entre los grupos, aunque hubo una diferencia en el grupo control respecto a la edad, donde fueron significativamente más jóvenes.

La sensibilidad corneal se midió con el estesiómetro de Cochet-Bonnet y un prototipo de estesiómetro de chorro de aire que está en desarrollo. Para la medición del parpadeo se utilizó electromiografía. En el déficit acuoso, la sensibilidad corneal es mucho menor que en cualquiera de los otros grupos estudiados, y estos resultados se observan en ambas técnicas utilizadas. También se apreció una correlación estadísticamente significativa entre el estesiómetro de Cochet-Bonnet y el prototipo utilizado. Además, se vio una disminución de la sensibilidad corneal utilizando el estesiómetro de Cochet-Bonnet, que se relacionaba significativamente con un TBUT más rápido así como con un cambio en el índice de parpadeo. Este resultado es paradójico, pues los pacientes parpadeaban con mayor frecuencia antes de notar el estímulo. Con el estesiómetro de chorro de aire se observó que estos pacientes tenían una sensibilidad reducida que se relacionaba con mayores síntomas de irritación según el cuestionario OSDI.

La frecuencia de parpadeo fue mayor en los pacientes con chálasis conjuntiva así como en los que tenían déficit de lágrima acuosa. En cuanto a alguno de los pacientes con déficit de lágrima acuosa, frecuentemente se les diagnosticó blefaroespasma. Si se trata la disfunción lagrimal, la frecuencia de

Dr. Stephen Pflugfelder
Department of Ophthalmology. Baylor College of Medicine. Houston (Texas, Estados Unidos)





parpadeo se puede reducir sin necesidad de tratamiento adicional. También se apreció una correlación positiva entre la frecuencia de parpadeo y la tinción conjuntival y corneal, así como con la gravedad de la irritación, lo que no es sorprendente, pues estos pacientes parpadean dos veces más de lo normal, con lo que existirá mayor fricción sobre la superficie corneal. Esta mayor frecuencia se asoció a mayor irritación y a tiempo de rotura (TBUT) muy rápido.

Conclusión

Existen resultados controvertidos en los estudios realizados previamente

que pueden estar relacionados con la población estudiada así como con la cronicidad de la enfermedad. El plexo nervioso subepitelial alterado puede encajar con el daño en los nervios corneales. La sensibilidad corneal se vio claramente reducida en todos los pacientes con altura de menisco inferior a las 220 micras. En la disfunción lagrimal, la reducción de la sensibilidad corneal está asociada con más síntomas de irritación, mayor inestabilidad lagrimal, mayor enfermedad conjuntiva corneal y mayor frecuencia de parpadeo, que a su vez parece que agrava la enfermedad de la superficie ocular y desestabiliza la película lagrimal.

Nuevas lágrimas artificiales, nueva tecnología

Es muy difícil suplir una estructura tan compleja como la lágrima. En el concepto clásico de lágrima, esta tiene tres capas diferenciadas: lipídica, acuosa y mucosa, pero el concepto actual es el de un gel hidromucínico, en el que la capa acuosa y mucinosa están juntas, con una concentración decreciente desde la superficie de las células epiteliales corneales hasta la capa lipídica.

Cuando se altera la lágrima aparece el SOS. Es una enfermedad multifactorial de las lágrimas y de la superficie ocular que ocasiona síntomas de incomodidad, alteración de la visión e inestabilidad de la película lagrimal, con potencial daño de la superficie ocular. Se acompaña de hiperosmolaridad de la lágrima e inflamación de la superficie ocular²³. De hecho, la unidad funcional lagrimal no solo es la parte productora tanto de conjuntiva como de glándula principal lagrimal, sino de todo el componente aferente y eferente que tiene que funcionar correctamente para que la unidad funcional lagrimal lo haga también de una forma adecuada, evitando la desestabilización de la lágrima y la aparición de síntomas.

Existen dos tipos de ojo seco: el hiposecretor y el evaporativo. En el primer caso existe una deficiencia acuosa o mucinosa, mientras que en el segundo la deficiencia está en la capa lipídica. Para esta patología hay muchos tratamientos, como las lágrimas artificiales, la retención lagrimal, la estimulación lagrimal con secretagogo, sustitutivos biológicos y antiinflamatorios.

Propiedades de las lágrimas artificiales

Las lágrimas artificiales poseen una amplia biodisponibilidad, pues llegan directamente a la superficie ocular. Deben ser estériles, sin conservantes y de baja toxicidad; también humectantes, lubricantes y mucoadhesivos, así como tener un largo período de retención. El pH ha

de ser lo más similar a la lágrima natural y no alterar la visión. Deben ser fáciles de aplicar por parte del paciente y poseer una larga duración con el envase abierto.

Conservantes

Los conservantes son necesarios para la conservación del medicamento y para evitar contaminaciones. Se utilizan muchos en oftalmología, pero el cloruro de benzalconio (BAK) es el que más daña la superficie ocular. De cualquier forma, estos efectos del BAK son reversibles si no hay cambios histológicos cicatriciales, aunque la duración de tratamiento y la concentración de BAK son directamente proporcionales al daño que produce.

No se deben usar nunca conservantes cuando la frecuencia de uso de las lágrimas sea mayor a cuatro veces al día, en pacientes que usen lentes de contacto, cuando haya daño en la superficie ocular o en casos de obstrucción del sistema de drenaje con disminución de aclaramiento lagrimal.

Agentes viscosos

Los agentes viscosos incrementan el período de residencia del agua, ayudan a restaurar las mucinas y colaboran en la unión de las mucinas a los receptores epiteliales.

Las lágrimas artificiales se clasifican en soluciones salinas, mono y disacáridos, polisacáridos y polímeros sintéticos.

La carmelosa es una de las moléculas utilizadas en las lágrimas artificiales. Estimula la migración epitelial mediante unión a fibronectina y proteínas de la matriz extracelular y no estimula la proliferación, incluso se inhibe a concentraciones altas.

El HP-Guar incrementa la viscosidad y las propiedades bioadhesivas de la lá-

Dr. David Galarreta Mira
Hospital Clínico Universitario
de Valladolid



Mecanismo de acción de Systane® Hidratación



Figura 8.



grima artificial, con un bajo coeficiente de fricción. Además facilita la regeneración epitelial²⁴.

La trehalosa es un azúcar no reductor de alta viscosidad que tiene un papel primordial en la anhidrobiosis y estabiliza las células para evitar el daño cuando existen períodos de desecación largos. Conserva las propiedades de la membrana, y preserva el metabolismo y la viabilidad celular con efecto antiapoptótico.

Sin embargo, la más utilizada de todas es el ácido hialurónico, que es un polímero sin ramificaciones, lineal, de alto peso molecular, de la familia de los glucosaminoglucanos. Tiene una elevada capacidad de retención de agua por su fuerte naturaleza aniónica y su alto número de radicales hidroxilo. Puede adoptar una conformación extendida en disolución, lo que le concede esa capacidad para amortiguar o lubricar. Entre sus propiedades destaca la mejora de la estabilidad lagrimal, disminuye el tiempo de lavado debido a su elevada viscosidad, posee un período de residencia bueno por su resistencia al cizallamiento e incluso puede unirse a determinadas moléculas de las mucinas transmembrana. A través de una acción antiinflamatoria mejora la supervivencia de las células epiteliales sin acompañarse de toxicidad. También se ha podido comprobar que promueve la migración y proliferación de las células epiteliales de la córnea enviando seña-

les antiinflamatorias y antiapoptóticas inducidas por el receptor CD44.

De esta forma, el ácido hialurónico mejora cada una de las alteraciones que forman parte de la definición del ojo seco, así como los síntomas de incomodidad asociados, reduce la alteración de la visión y mejora la inestabilidad de la película lagrimal, evita la posibilidad de daño de la superficie ocular, y disminuye la osmolaridad lagrimal y la inflamación de la superficie ocular.

En la actualidad existen en el mercado lágrimas en las cuales el ácido hialurónico es el componente que se combina con otras moléculas. De esta forma, acaba de comercializarse la combinación de ácido hialurónico con HP-Guar (Systane® Hidratación) (figura 8). En un estudio preclínico²⁵ se ha podido demostrar que la combinación aumenta la humectación y la hidratación un 400 % más que con el ácido hialurónico solo. Además, permite una protección hidratante frente a la desecación, aumentada en un 260 % comparada con el ácido hialurónico solo, incrementa la supervivencia y viabilidad de las células y mejora la función del párpado sobre la superficie ocular, es decir, la lubricación de la superficie²⁵. Básicamente lo que permitirá es una gelificación progresiva en el ojo del paciente, permitiendo proteger la superficie ocular frente a la desecación y aumentar la humectación de la superficie corneal y su lubricación.



Queratopatía neurotrófica-agentes regeneradores de la matriz

La queratopatía neurotrófica (NK, por sus siglas en inglés) es una enfermedad difícil y problemática a pesar de que se pueden utilizar distintas terapias, como tratar las enfermedades asociadas a la superficie ocular o utilizar lágrimas artificiales, entre otras. Sin embargo, en la actualidad se están utilizando nuevos tratamientos como la aplicación tópica de suero autólogo, factores de crecimiento aplicados de forma tópica como el NGF, o incluso agentes regenerativos que mimetizan las moléculas de sulfato de heparan como el Cacicol® 20, que, al crear un microambiente celular apropiado, estimulan el proceso regenerativo.

Se ha realizado un estudio, por el grupo de trabajo de la ponente, con 15 pacientes con NK persistente a pesar de haber sido tratados durante dos semanas con oclusión, lubricantes y suero autólogo. Se les realizó fotografía del segmento anterior para realizar el cálculo del área de la úlcera a través de un programa informático específico. La evaluación se realizó semanalmente el primer mes y después a los dos y tres meses. Antes de aplicar el tratamiento con Cacicol® 20, se realizó un desbridamiento del borde de la úlcera. El tratamiento se inició con una instilación semanal y, si no se observaba reducción del área ulcerada, se realizaban dos instilaciones semanales hasta la cicatrización completa.

En la serie analizada, la causa más frecuente de NK fue la cirugía traumática, aunque se incluyeron también tres pacientes con NK polineurotrófica amiloidótica familiar. Para calcular el área de la úlcera se utilizó la proporción entre el área total de la córnea y el área de la úlcera.

A continuación la ponente presentó gráficamente los casos de un paciente con NK por herpes en el que se observó la cicatrización de la úlcera a los 21 días de haberle administrado un total de seis instilaciones, el caso de otro con cirugía del vítreo en el que la cicatrización también se constató a los 21 días tras cuatro instilaciones, así como el de un paciente diabético con úlcera corneal poscirugía que se resolvió a los 28 días tras diez instilaciones. En los casos de NK polineurotrófica amiloidótica familiar, las úlceras se solucionaron en 28 días y cinco semanas, respectivamente.

El análisis de resultados indicó un período medio de cicatrización de 3,5 semanas, con una reducción progresiva del 49 % la primera semana, el 93 % la segunda y el 87 % la tercera. En todos los casos se redujo la úlcera después de la primera semana sin efectos adversos, sin mejoría significativa de la AV, aunque en dos casos no se apreció cicatrización.

Dra. M. Joao Quadrado
Centro Hospitalar e Universitário
de Coimbra (Portugal)



Factores de crecimiento. Nerve growth factor

El *nerve growth factor* (NGF) o factor de crecimiento nervioso es un polipéptido perteneciente a la familia de las neurotrofinas que actúa a nivel de distintos sistemas: inmune, endocrino, nervioso y visual. Ejerce su acción mediante la unión a dos tipos de receptores transmembrana: TrkA (tirosinasa A), de alta afinidad, y p75, de baja afinidad.

A nivel del sistema nervioso, es esencial para el crecimiento y supervivencia de neuronas de los sistemas periférico y central, para la supervivencia y trofismo de las células sensoriales y simpáticas de la cresta neural, así como para la regeneración de neuronas dañadas.

Dentro del ojo, tanto NGF como TrkA se expresan en estructuras del segmento anterior (células epiteliales, endoteliales y queratocitos) y posterior, así como en el nervio óptico, lo que sugiere la existencia de un circuito autocrino/paracrino.

El papel de la inervación corneal es fundamental tanto para la sensibilidad como para el trofismo de la córnea. Una alteración de la misma dará lugar a patologías como la queratitis o las úlceras neurotróficas.

Numerosos estudios tanto experimentales como clínicos demuestran el papel del NGF en la inervación corneal, así como a nivel de cicatrización del epitelio. Por ello, se abre una nueva vía de tratamiento de las patologías corneales neurotróficas.

Entre los distintos mecanismos del NGF a nivel corneal, se han evidenciado: la estimulación directa de las células epiteliales, de los queratocitos y de las *stem cells*, la interacción con células del sistema inmune, la estimulación indirecta de liberación de distintos neuropéptidos y factores de crecimiento, o la remodelación de la matriz extracelular a través de la activación de metaloproteinasas.

Varias publicaciones de series de casos (Lambiase et al., 1998; Bonini et al., 2000) confirman la eficacia y seguridad del NGF murino en el tratamiento de queratitis neurotróficas resistentes al tratamiento convencional. En el 100 % de los casos se produjo el cierre de la úlcera, con mejoría de visión y sensibilidad en la mayoría, y sin efectos secundarios destacables.

También se ha publicado el uso de NGF murino en úlceras inmunes relacionadas con patologías inflamatorias sistémicas, como la artritis reumatoide, apreciando resultados positivos.

Un trabajo describe el uso de NGF en un caso de úlcera neurotrófica secundaria a anestesia corneal congénita en un niño de cinco meses, en el que se produjo el cierre en seis días tras tratamientos fallidos como tarsorrafia.

Un nuevo proceso de manufactura, desarrollado por Scil Proteins (Alemania) y optimizado para producción comercial por Dompé (Italia), ha permitido obtener NGF recombinante humano (rhNGF), que ha demostrado una mayor potencia y seguridad sustituyendo al murino.

Un ensayo clínico de fase I aleatorizado, controlado, doble ciego y con dosis única ascendente (Ferrari et al., 2014) demuestra la tolerancia y seguridad del rhNGF instilado como colirio en sujetos sanos.

Actualmente se está realizando el estudio REPARO (fase I/II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con grupo control paralelo, de ocho semanas de duración, 48 o 56 semanas de seguimiento) en 39 centros de nueve países europeos, con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de dos dosis de rhNGF (10 µg/ml y 20 µg/ml) frente a vehículo en pacientes con queratitis neurotrófica estadios 2 y 3. Los resultados preliminares indican una excelente tolerancia y mejoría de todos los síntomas.

Dra. Ana María Muñoz Hernández
Hospital Clínico San Carlos. Madrid



Derivados hemáticos en la superficie ocular. Plasma rico en factores de crecimiento

La utilización de derivados hemáticos en oftalmología se remonta a muchos años atrás. Existe sobrada evidencia sobre la eficacia del colirio de suero autólogo en el tratamiento de la patología de la superficie ocular. Sin embargo, en los últimos años hemos vivido un auge en la aplicación de los derivados plaquetarios en diversas áreas de la medicina, entre ellas la oftalmología, basado en su papel sobre la reparación y regeneración tisular.

El plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) es un plasma rico en plaquetas autólogo, que no contiene leucocitos y en el que la activación plaquetaria se realiza con CaCl_2 . A partir de 54 ml de sangre del paciente mediante un proceso que incluye centrifugación, activación e incubación se obtiene tratamiento en envases monodosis para hasta tres meses, puesto que existen estudios que aseguran su estabilidad durante ese tiempo. Además de proporcionar lubricación, aporta una serie de factores de crecimiento y otros con funciones epiteliotróficas, neurotróficas y antimicrobianas. La concentración de algunos factores de crecimiento implicados en la regeneración de la superficie ocular es significativamente superior en el PRGF que en el colirio de suero autólogo 20 %. Esto se ha traducido en mejores resultados de migración y proliferación en células epiteliales corneales, queratocitos y fibroblastos conjuntivales, además de una velocidad de cicatrización mayor en modelos animales que el suero autólogo y otros PRPS (*platelet rich plasma*). El PRGF también ha demostrado reducir la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos, inducida por factor de crecimiento transformante β_1 , mostrando una menor expresión de marcadores de fibrosis, lo que ya se había evidenciado previamente en un modelo animal de cirugía refractiva corneal (PRK), en el que el grupo trata-

do con PRGF mostró una mayor transparencia corneal que se relacionaba con un menor número de células positivas para α -actina, marcador de miofibroblastos³².

En estudios clínicos el PRGF ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de defectos epiteliales persistentes de diversas etiologías, entre ellas la neurotrófica y el SOS moderado/grave, refractarios ambos a otros tratamientos, entre ellos el suero autólogo.

El grupo de estudio de la ponente ha realizado un análisis de resultados en 860 pacientes con síndrome de disfunción lagrimal secundario a patología de la superficie ocular, en el que evaluaba la AV, el índice de enfermedad de la superficie ocular y la EVA de frecuencia y gravedad de los síntomas percibidos por el paciente antes y después del tratamiento con colirio de PRGF aplicado cuatro veces al día, con un período de seguimiento de tres meses. Se incluyeron 710 pacientes que completaron el período de seguimiento. En el 67 % de los casos el PRGF fue indicado para tratar el ojo seco de distintas etiologías. El subgrupo de ojo seco de origen neurotrófico incluyó 43 pacientes. Al final del período de seguimiento la AV media mejoró un 72 % y existían diferencias estadísticamente muy significativas entre la inicial y la final, así como en la puntuación OSDI y en la EVA de frecuencia y gravedad de los síntomas (figura 9).

Conclusión

El PRGF estimula la migración y proliferación celular, regulando la diferenciación a miofibroblastos y promoviendo la regeneración tisular. Además ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes con ojo seco, defectos epiteliales persistentes y ojo seco neurotrófico.

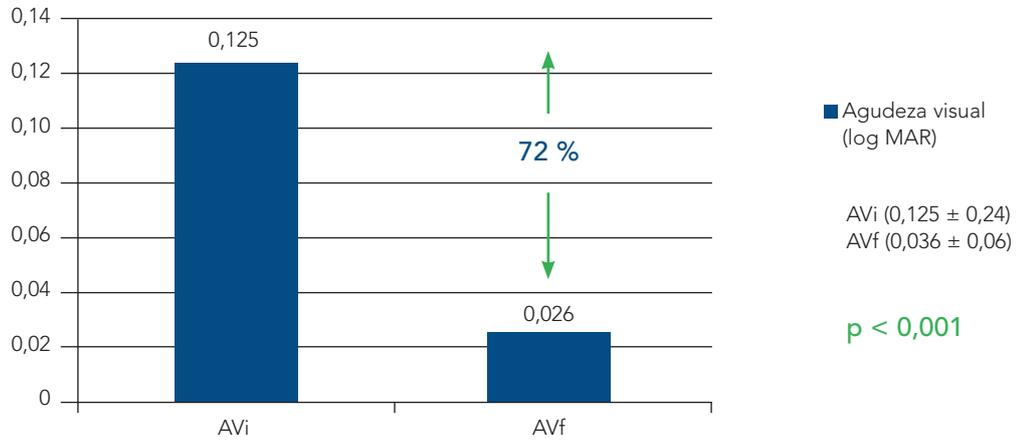
Dra. Ana C. Riestra Ayora
Instituto Oftalmológico Fernández-Vega. Oviedo





Ojo seco neurotrófico

51 pacientes (100 ojos) tratados/43 pacientes (84 ojos) incluidos
 Media de edad: 49,7 (27-93) años/76 % mujeres; 24 % varones



Análisis de resultados de PRGF

AVi: agudeza visual inicial; AVf: agudeza visual final; PRGF: plasma rico en factores de crecimiento.

Figura 9.

Colirio de membrana amniótica en el tratamiento de úlcera neurotrófica

La utilización de la membrana amniótica (MA) en la reconstrucción de la superficie ocular es bien sabida. Se conoce su acción epitelizante antiinflamatoria y antiangiogénica corneal. En los últimos tiempos, se está utilizando la aplicación tópica de la MA. Se cree que su mecanismo de acción viene marcado por los factores de crecimiento que estimulan la migración y la proliferación a nivel de *stem cell*. El principal inconveniente es la estabilidad y la conservación de las proteínas. Existen pocas series descritas en la literatura aplicadas a distintos tipos de úlceras³³ en las que se observa un tiempo de cierre de 30 días.

Se está trabajando en la consecución de un colirio de MA por el grupo de trabajo de la ponente, que se presenta a continuación. El proceso seguido fue la fragmentación de la MA y la extracción de proteínas a través de centrifugación. Posteriormente se dosificaron y se liofilizaron para su conservación. Al aplicarlo al paciente se realiza una reconstitución.

Los factores de crecimiento fibroblástico y el factor de crecimiento epitelial tenían la misma concentración que en la membrana criopreservada. También se observó que existía una estabilidad temporal a las seis semanas de liofilización. Su aplicación clínica se realizó en 11 ojos con úlceras neurotróficas en estadio II-III de Mackie de distinto origen, refractarias a tratamiento.

La etiología más prevalente fue la queratoplastia por herpes. El porcentaje de cierre del defecto fue de cierre total en el 73 % de los casos, con un tiempo medio de cierre de 8,3 semanas (1-28 semanas). Los casos con mala respuesta correspondieron a ojos con varias causas de neurotrofia, independientemente del estadio de la enfermedad.

Conclusiones

La aplicación tópica de MA a partir de liofilizado es una alternativa en la úlcera corneal neurotrófica que mejora la epitelización, sobre todo en neurotrofia no grave.



Dra. Almudena del Hierro Zarzuelo
Hospital Universitario La Paz. Madrid



Análisis por imagen de la inervación de la superficie ocular con microscopía confocal

Básicamente existen tres tipos de microscopía confocal, que son la LSCM (*laser scanning confocal microscope*), la SSCM (*slit scanning confocal microscope*) y la TSCM (*tandem scanning confocal microscope*).

El objetivo de la LSCM es magnificar la córnea unas seiscientas veces, que es una ampliación mucho mayor que la obtenida con un microscopio normal. En este tipo de microscopio existe un dispositivo para observar el nervio óptico.

Los nervios corneales se pueden dividir en tres tipos distintos: los corneales sub-basales, en los que se observa la división de los nervios en bandas anchas tipo A, el plexo nervioso subepitelial detectado en la capa de Bowman, con menor concentración de nervios, y los nervios subestromales, que son más gruesos y densos. El análisis de las imágenes permite estudiar cuantitativa y cualitativamente el daño nervioso, posibilita el diagnóstico de algunas patologías, así como la monitorización de la respuesta al tratamiento. Existen distintos tipos de programas para el análisis de las imágenes. Las imágenes J y Neuron J son plataformas de análisis que se pueden descargar de forma gratuita.

Neuron J es un *plugin* de imagen J semiautomático, que sirve para el rastreo de nervios, con un icono de rastreo que permite dibujar intuitivamente el recorrido de los nervios. Con este programa se debe definir la zona de la imagen que interesa y se traza el nervio, de forma que tras un ajuste matemático se puede ver la longitud total del nervio en la córnea. También permite observar el número de troncos nerviosos, ramas, número total de nervios e incluso el nivel de tortuosidad.

En el caso de «CC metrics», que es otro sistema diseñado y fabricado en

el Reino Unido, se pueden establecer parámetros para las fibras, definiendo la densidad, el número total de nervios mayores por campo, la densidad de las ramas, la longitud y el coeficiente de tortuosidad. Una vez captada la imagen, también se puede hacer el rastreo de los nervios. El coeficiente de tortuosidad se basa en una fórmula matemática que indica que, cuanto más alto sea el número resultante, más tortuoso es el recorrido del nervio (coeficiente máximo = 1).

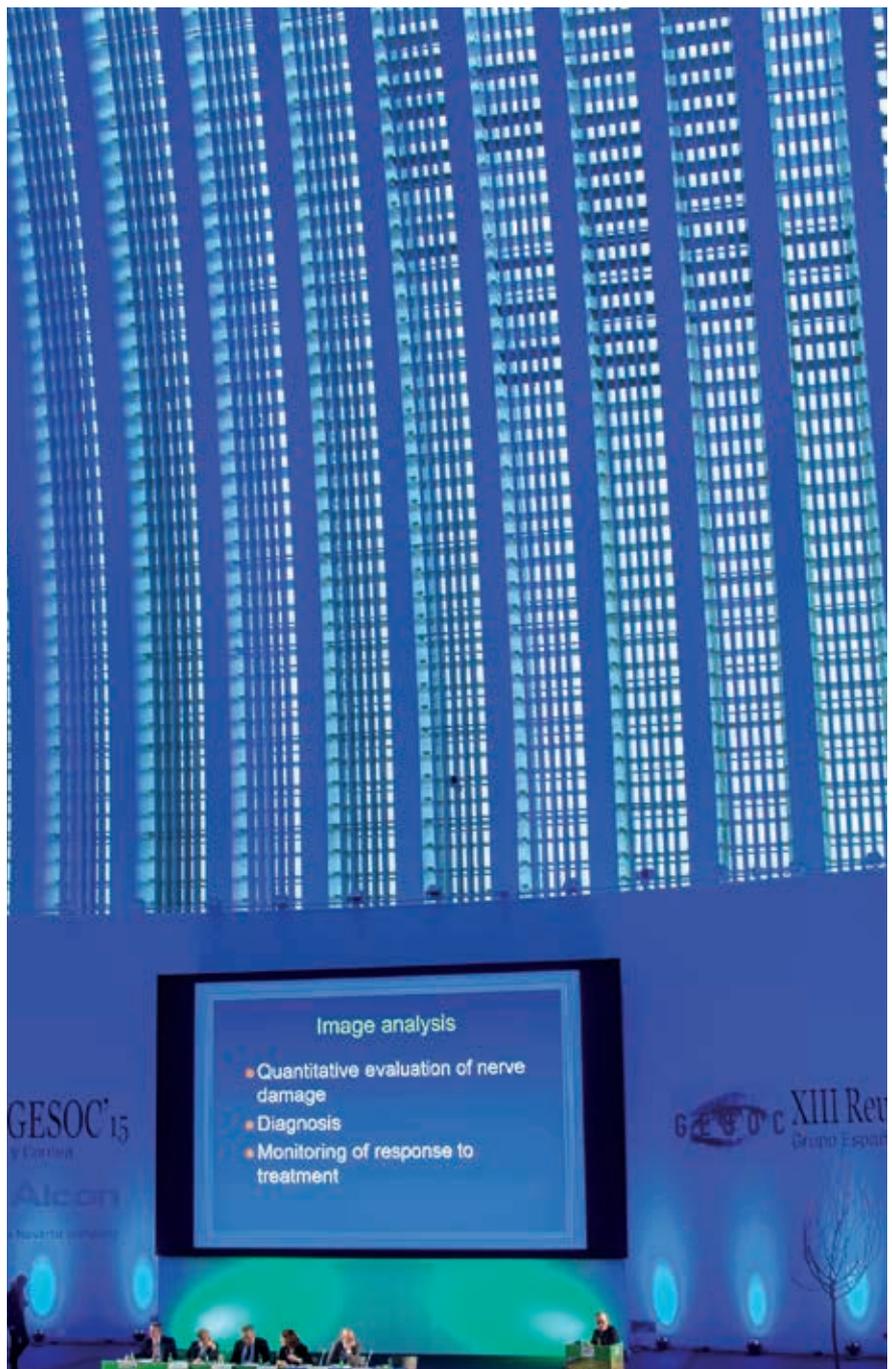
Los valores comunicados en los estudios son muy variables debido a las distintas definiciones utilizadas en su realización, así como al tipo de instrumento utilizado. Por eso se debe llegar a un acuerdo para la obtención de las imágenes. Esto se está intentando con un estudio multicéntrico que se acaba de iniciar para valorar la sensibilidad y la especificidad de la microscopía corneal en pacientes con polineuropatía dolorosa y no dolorosa.

Se sabe que la sensibilidad corneal se reduce con la edad, aunque también en este caso existe variabilidad en los resultados de distintos estudios. Lo mismo ocurre con el uso de lentes de contacto, donde no hay correlación entre la sensibilidad y la densidad del nervio. Respecto al queratocono, existe una reducción de la densidad del nervio sub-basal y de la sensación corneal, con nervios más tortuosos que los de los controles, aunque sí parece que existe correlación con la gravedad de la enfermedad. El cambio en la morfología del nervio puede suponer un aumento de la expresión de las enzimas proteolíticas en la zona afectada.

Respecto al ojo seco, también existen discrepancias en los estudios, ya que algunos indican reducción de la densidad, otros ligero aumento de la densidad en el subgrupo de pacientes

Dr. Scott Hau
NIHR Biomedical Research Centre
for Ophthalmology. Moorfields Eye
Hospital. Londres (Reino Unido)





con síndrome de Sjogren y otros no observan diferencias.

En la queratitis existe una reducción generalizada de la densidad nerviosa, así como en los pacientes con infecciones por acantamoeba. En el trasplante de córnea se ha observado que la reinervación puede tardar entre uno y dos años, y en algunos casos hasta tres años. En la PRK se tarda cinco años en recuperar la morfología, aunque la sensibilidad corneal se recupera mucho antes (6-12 meses).

Se ha estudiado mucho el problema de la diabetes con microscopía confocal. Se ha podido comprobar que, a mayor gravedad de neuropatía diabética, mayor disminución de la longitud de las fibras nerviosas corneales. Con esta microscopía se puede detectar y estratificar la gravedad de la neuropatía diabética con una gran sensibilidad (85 %), especificidad (84 %) y repetibilidad. Por tanto, se trata de un instrumento muy útil para el estudio de pacientes con neuropatía diabética.

Otra patología neurotrófica. Queratitis herpética

La queratitis herpética es la infección ocular más frecuente en países desarrollados y a su vez es la causa más frecuente de ceguera corneal. Se calcula que el 100 % de la población mayor de 60 años tiene infección del ganglio del trigémino por este virus.

La queratitis herpética produce disminución de la sensibilidad corneal, que a su vez provoca alteraciones tróficas que suponen apoptosis de todas las células corneales. También se produce una importante alteración del reflejo palpebral y de la película lagrimal. Al final aparece una NK que en muchas ocasiones provoca una perforación corneal.

Esta alteración de la sensibilidad se produce por alteración corneal, con destrucción de receptores y de axones. También puede existir una alteración del ganglio de Gasser que explica la alteración de la sensibilidad conjuntival. A su vez se conoce la disminución de la trama nerviosa en todas las formas de la enfermedad herpética corneal. Existe correlación entre la disminución de la sensibilidad y de la trama nerviosa, de forma que, a mayor densidad de células nerviosas, mayor sensibilidad corneal. También se sabe que la densidad de

células nerviosas disminuye con la duración de la enfermedad y con el número de episodios. Se ha podido comprobar que existe una disminución de la sensibilidad y la densidad de las fibras nerviosas en el ojo contralateral aparentemente sano.

La afectación de la sensibilidad corneal es irreversible, como se ha podido comprobar en modelos experimentales en animales y en clínica.

En procesos bacterianos, fúngicos y amebianos, hay también una disminución de la concentración de terminaciones nerviosas y de la cantidad de troncos.

Las células dendríticas que infiltran el estroma corneal en la queratitis herpética también están implicadas en la patogenia de otros procesos infecciosos corneales, demostrando la relación entre la mayor densidad de células dendríticas con menor sensibilidad corneal.

El tratamiento actual de este proceso pasa por retirar los antiviricos tópicos, asociar lubricantes, anticolagenolíticos, colirios enriquecidos, MA y dosis bajas de esteroides tópicos.

Dr. José María Herreras Cantalapiedra

Instituto Universitario de
Oftalmobiología Aplicada. Valladolid



Síndrome de Wallenberg

Se presenta el caso clínico de una mujer de 58 años que consultó por defecto epitelial persistente tras una queratoplastia penetrante. Había sido diagnosticada de herpes en el ojo izquierdo en el año 2007 y había presentado más de dos abscesos bacterianos, realizándose queratoplastia penetrante por leucoma posherpético en 2012. También recibió dos trasplantes de MA. Antecedentes de ictus (síndrome de Wallenberg) en territorio cerebral izquierdo hacía ocho años.

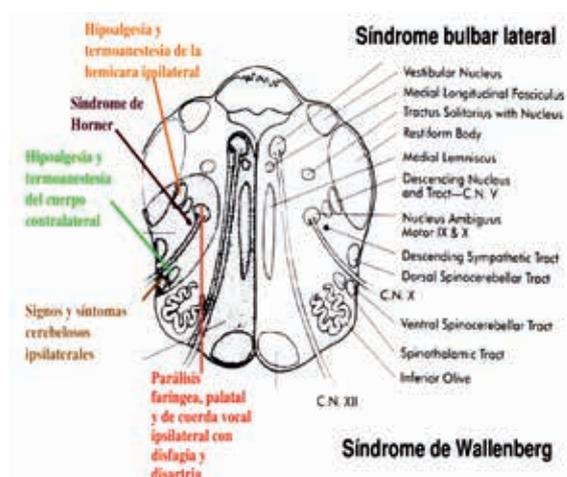
La AV en el ojo izquierdo era de 15 y presentaba úlcera corneal con adelgazamiento central e hipopión. El test de Schirmer en el ojo derecho era de 12 mm y de 2 mm en el izquierdo. En la neurofisiología se evidenciaron datos compatibles con lesión del V par izquierdo a nivel de bulbo.

El síndrome de Wallenberg combina distintos signos con hipoalgesia y termoanestesia de la hemicara ipsila-

teral, alteraciones cerebelosas como ataxia (figura 10), así como daño en el trigémino que produce, entre otros, reflejo alterado del parpadeo. En algunos casos se ha observado úlcera corneal grave y dolor posictus referido por los pacientes como dolor selectivo ocular. La sensibilidad del nervio trigémino tiene un alto valor diagnóstico en lesiones del tronco, permitiendo localizar el nivel de la lesión. El reflejo de parpadeo es poco sensible, pero se ha comprobado que está alterado en el síndrome de Wallenberg completo.

Puesto que la lesión solo se puede poner de manifiesto mediante respuestas reflejas, que incluyen estructuras tanto periféricas como centrales, no es posible delimitar con precisión si se trata de una lesión a nivel periférico o del segmento del tronco del encéfalo en el que se generan los reflejos. Se debe sospechar siempre ante un dolor ocular en una queratitis unilateral neurotrófica.

Alteraciones en el síndrome de Wallenberg



Dr. Martínez-Vila. Universidad de Navarra. Síndrome de Wallenberg completo 4/6 signos.

Dra. Ana Boto de Los Bueis
Hospital Universitario La Paz. Madrid



Figura 10.

Dr. Nicolás Alejandro Alba
Fundación Jiménez-Díaz. Madrid



El nervio facial está formado por fibras parasimpáticas que inervan la glándula lagrimal y las salivares. También contribuye a la sensibilidad de los dos tercios anteriores de la lengua y de la zona periocular, así como a la inervación de todos los músculos faciales, excepto el temporal y el masetero.

La etiología de las lesiones del nervio facial es diversa. La causa más frecuente es la parálisis idiopática o de Bell, aunque también puede ser de origen traumático, infeccioso y neoplásico. La clínica se presenta con pérdida de los pliegues frontales, caída de la ceja y de la comisura labial, además de posible disminución del lagrimeo y pérdida del gusto, entre otras. El diagnóstico se basa en una buena historia clínica y exploración.

A nivel corneal pueden aparecer alteraciones relacionadas con lagofthalmos, alteración de la película lagrimal y

Parálisis facial

problemas de trofismo de la córnea. En esta patología la electrofisiología tiene un valor pronóstico y la probabilidad de recuperación es baja si se pierde el 90 % de las fibras respecto al contralateral. En la mayoría de los casos se produce una recuperación casi total o total. Cuando existan signos atípicos de la enfermedad o ante ausencia de mejoría en cuatro meses, se deberá recurrir a técnicas de imagen.

El tratamiento debe ser multidisciplinar. En la parálisis de Bell los corticoides han demostrado aumentar la tasa de recuperaciones completas, y en casos más graves se puede administrar antivirales orales. No se aconseja descompresión del nervio excepto si existe lesión que lo justifique. Se debe intentar que la córnea este preservada recurriendo si es necesario a medidas que cierren el párpado. Si el daño corneal es permanente se deberá realizar cirugía palpebral.

Dra. Filipa Ponces
Centro Hospitalar e Universitário
de Coimbra (Portugal)



La queratitis neurotrófica es una alteración degenerativa de la córnea provocada por una denervación parcial o total trigeminal, que cursa con una hipostesia corneal y rotura espontánea del epitelio, así como alteración de la cicatrización. Las causas son múltiples y la más importante es el herpes. La lesión puede afectar el V y el VII pares craneales, provocando parálisis facial, lagofthalmo, queratitis por exposición y neurotrófica. Se observará alteración del reflejo motor y de la inervación sensorial (con disminución del reflejo de lagrimación) que se asocia a una alteración de la oclusión palpebral con aumento de la exposición corneal y disminución de su lubricación.

Los síntomas se clasifican según la clasificación de Mackies que define tres estadios. También se puede observar ectropión, lagofthalmo y disminución del

reflejo de parpadeo, así como blefaritis entre otros.

El tratamiento del estadio I implica la retirada de la medicación relacionada con la queratitis, oclusión del ojo y administración de lágrimas artificiales. En el estadio II se puede proceder a cirugía o a la toxina botulínica, y en el estadio III se puede añadir MA, realizar tarsorrafia definitiva o queratoplastia penetrante.

Los objetivos del tratamiento quirúrgico deben ser mejorar la función de oclusión y disminuir la exposición corneal, así como facilitar la cicatrización. Se puede actuar en la parte superior, la inferior o en ambas. A continuación se expusieron en formato de vídeo las distintas técnicas quirúrgicas que se pueden aplicar, indicando que la mullerectomía es útil en casos de lagofthalmo residual.

Queratitis neurotrófica asociada a lagofthalmo

Dr. Francisco Arnalich Montiel
Hospital Ramón y Cajal. Madrid



Defecto epitelial persistente con infiltrados marginales tras DSAEK

Se presenta el caso de un varón de 81 años con diabetes mellitus y mieloma con distrofia de Fuchs. En el ojo izquierdo se habían realizado varias cirugías por queratoplastia fracasadas y presentaba glaucoma, y en el ojo derecho se le había realizado una disección de la membrana de Descemet (DSAEK) sin complicaciones en el año 2014. Durante los primeros 18 días se observó un defecto epitelial persistente de 8-9 mm de diámetro, por lo que se inicia tratamiento con suero rico en plaquetas, al que no responde. El día 24 se coloca lente de contacto terapéutica. A los tres días aparecen infiltrados inferiores y superiores debajo del *flap* epitelial. Ante la sospecha

de infiltrados, se retira la lente y se coloca MA. A las cuatro semanas se observa desaparición completa de los infiltrados.

Se han descrito infiltrados estériles posquirúrgicos asociados a *crosslinking* (CLX), así como en PRK, LASIK y cirugía de cataratas. En este caso cabe destacar que no existía radiación ultravioleta y el cuadro aparece a los pocos días de la colocación de la lente, a pesar de los corticoides tópicos intensivos, y que se curó al aislar la superficie ocular con MA, por lo que este caso puede deberse a atrapamiento antigénico bajo el *flap* epitelial debido a la lente de contacto.

Dra. Jesarán Fares Valdivia
Hospital General Universitario Reina
Sofía. Murcia



Alteración de la inervación corneal en la distrofia de Fuchs

La interacción existente entre el epitelio y el estroma de las células neuronales es un importante indicador para mantener la estructura y la estabilidad corneal. Los nervios corneales mantienen la transparencia de la córnea anterior y su regularidad para mantener una buena visión. Esto adquiere más importancia después de una queratoplastia anterior. En los pacientes con distrofia de Fuchs se ha constatado que ya en el estadio I aparece menor densidad del plexo sub-basal, con menor número de nervios, menos ramificaciones y sin cambios en los grandes troncos. En el estadio II, con la aparición del edema estromal, se detecta también disminución del grosor de los troncos nerviosos. En el estadio III, con daño epitelial, también disminuye el número de troncos nerviosos y en el IV el edema hace imposible la detección de los nervios del plexo (Haze). También se han descrito en estos pacientes nervios mucho más tortuosos con formación de *loops*, así como troncos nerviosos más engrosados

con ramificaciones anómalas, además de fibras nerviosas fragmentadas.

Doce meses después de una DSAEK las fibras son de menor grosor comparadas con el estado preoperatorio y se mantienen las alteraciones previas a la intervención.

La sensibilidad corneal se ve disminuida en los estadios avanzados y esta vuelve a los valores preoperatorios a los dos años de la intervención, aunque sigue disminuida en comparación con los sujetos control. Tras queratoplastia penetrante, la sensibilidad corneal no alcanza los niveles preoperatorios.

Conclusión

Gracias a la microscopía confocal se pueden detectar cambios subclínicos en los nervios corneales que aumentan con la gravedad de la distrofia de Fuchs. Estas alteraciones persisten tras la queratoplastia endotelial.

Inervación en queratoplastia

Las alteraciones de la inervación corneal afectan a los mecanismos de protección reflejos, al mantenimiento funcional y a la regulación de la secreción. Ante una alteración de la inervación, existirá un daño celular epitelial con todos los problemas asociados y que pueden ser más importantes en las indicaciones de la queratoplastia.

Se debe recordar que la inervación corneal es dinámica, es decir, que la morfología de los nervios se modifica a lo largo del tiempo³⁴ incluso en individuos normales. La morfología de la inervación se estudia por anatomía patológica o por microscopía confocal, y su función mediante la sensibilidad corneal. Dependiendo de la técnica quirúrgica utilizada, el corte se hará a niveles distintos, y no es lo mismo una queratoplastia penetrante que un trasplante endotelial tipo DSAEK.

En las queratoplastias penetrantes se debe tener en cuenta la patología subyacente y el grado de vascularización de los pacientes, ya que el grado de crecimiento de nervios está relacionado con el de crecimiento vascular. En una queratoplastia los nervios sub-basales suelen atravesar la unión injerto-huésped, aunque pueden no hacerlo, transcurriendo paralelos a esta unión. Antes de un año no se detectan plexos sub-basales, aunque la sensibilidad se recupera antes. Por otra parte, la producción lagrimal es similar a la preoperatoria después de la queratoplastia, aunque no lo es el tiempo de ruptura lagrimal.

En la queratoplastia lamelar anterior profunda se observan resultados muy parecidos a la técnica penetrante en la microscopía confocal respecto al número y tamaño de las fibras, así como en la sensibilidad. Esta se recupera a lo largo del tiempo tanto en queratoplastias lamelares anteriores profundas como en las penetrantes,

es decir, se está produciendo un daño nervioso similar en ambos tipos de cirugía. Ocurre lo mismo cuando se mide el tamaño del menisco lagrimal, disminuyendo en ambos casos los tiempos de ruptura lagrimal y observándose una disminución de la sensibilidad más importante en el centro de la córnea que en la periferia.

En la DSAEK y en la queratoplastia endotelial de membrana de Descemet (DMEK) se retira la membrana de Descemet y el endotelio, con lo que las terminaciones nerviosas quedarán intactas. Con estas técnicas, a medida que pase el tiempo, la recuperación será mejor que con la queratoplastia penetrante, en la que el daño ha sido mucho mayor. Con la DMEK la recuperación es mucho más rápida que con la DSAEK, con resultados similares en el número total de troncos, la longitud del nervio y el número de ramificaciones. La sensibilidad también se recupera prácticamente al 100 % al cuarto mes de la cirugía.

Dr. David Galarreta Mira
Hospital Clínico Universitario
de Valladolid



MÓDULO III

Dolor ocular. Diestesias y dolor neuropático. Dolor y enfermedades sistémicas

Sensación de ojo seco y dolor ocular sin síndrome de disfunción lagrimal: dolor neuropático tras trauma o cirugía corneal. Dolor sin tinción

Dr. Stephen Pflugfelder
Department of Ophthalmology. Baylor
College of Medicine. Texas (Houston,
Estados Unidos)



Se presenta el caso clínico de un varón de 45 años con historia de cirugía LASIK bilateral hace cinco años. Presentaba síntomas de ojo seco desde seis meses después de la cirugía que se solucionaron. Hace dos años inicia un cuadro de quemazón y sensibilidad al aire. En la exploración se observó una AV de 20/15 con TBUT de 5 segundos. No se realizó ningún tipo de tinción y en la microscopía confocal se observó disminución de la densidad nerviosa en plexo sub-basal con alteración de la morfología.

El dolor sin tinción se define como un paciente sintomático sin signos o con signos mínimos, lo cuales son sensación de ojo seco, quemazón, sensación de cuerpo extraño, fotofobia e hipersensibilidad a los entornos con corrientes secas que no se alivian con tratamientos convencionales. El único hallazgo objetivo medible es el TBUT con un tiempo de rotura lagrimal rápido. Es característica la desconexión entre los signos y los síntomas, de modo que se considera a estos pacientes como psicósomáticos o incluso histéricos. Los pacientes frecuentemente se encuentran deprimidos e indudablemente son menos productivos.

La intensidad del dolor sugiere un dolor neuropático que se ha denominado queratoneuralgia. La córnea tiene tendencia a desarrollar dolor neuropático, ya que es la superficie corporal más expuesta y susceptible de los cambios medioambientales, quirúrgicos o estresantes.

En la queratoneuralgia, las terminaciones nerviosas libres de la córnea se vuelven más sensibles a los estímulos ambientales. Esta mayor sensibilidad puede deberse a los mediadores de la inflamación (prostaglandina, interleucina 1) o a la regeneración nerviosa anómala con mayor densidad de los canales de Na^{+35} . La córnea post-LASIK suele ser más sensible a las corrientes de aire, lo que sensibiliza los nociceptores, aumentando la percepción a los estímulos normales, que a su vez produce una sensibilización central (figura 11). La sensibilización central es un dolor persistente después de la administración de anestésicos tópicos y supone una amplificación de la señalización neural en el sistema nervioso central, lo que provoca hipersensibilidad al dolor e incluso alodinia.

Hiperestesia inducida por LASIK

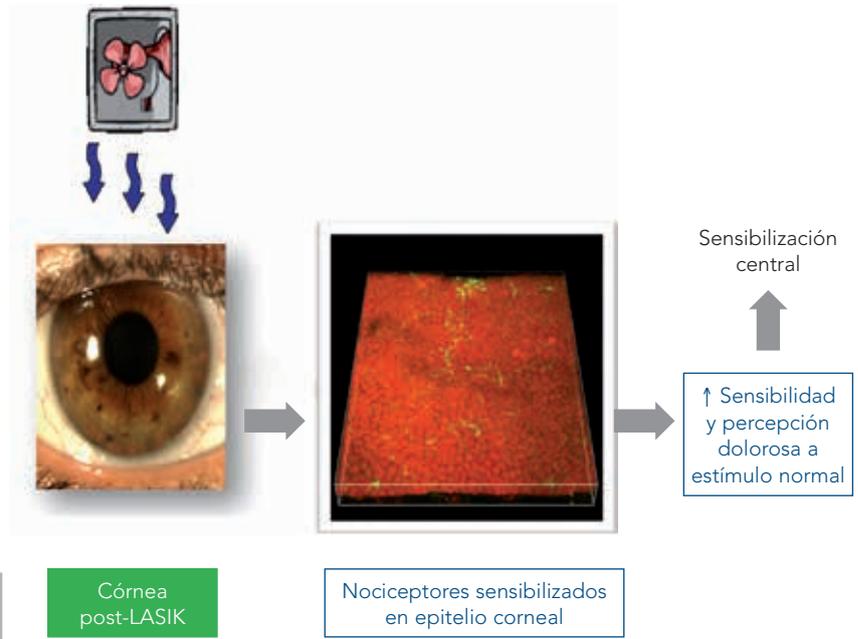


Figura 11.

El diagnóstico se realizará con base en la clínica, en la que los síntomas están desproporcionados respecto a los signos clínicos y a una falta de respuesta a los tratamientos de ojo seco convencional. En la microscopía confocal se observa un patrón anómalo de los nervios, con mayor tortuosidad.

Los factores que afectarán al pronóstico incluyen la cirugía LASIK en la que exista una regeneración aberrante del nervio, que es la causa más frecuente, y la disfunción lagrimal que se observa en pacientes más jóvenes, sobre todo tras lesión aguda como una blefaroplastia con exposición. Otros factores son la exposición a la luz ultravioleta, lesión química con daño nervioso o el herpes en el trigémino.

El tratamiento es difícil y con resultados poco satisfactorios. Se debe proteger la córnea de su entorno con lentes de contacto blandas o con sustitución del ecosistema superficial ocular mediante el dispositivo PROSE

(*prosthetic replacement of ocular surface ecosystem*). El tratamiento más efectivo parece ser el suero autólogo en gotas. También se puede utilizar gabapentina o pregabalina en dosis elevadas, lo que comporta la aparición de efectos adversos. Los antidepresivos tricíclicos pueden ser útiles. Es importante el consejo médico para que los pacientes puedan afrontar el dolor, aunque en general los resultados son bastante pobres.

El dispositivo PROSE es una lente de contacto de gran tamaño con una cámara que contiene suero. Se coloca en la córnea y la aísla del entorno. También se puede utilizar plasma autólogo que se coloca en el interior del reservorio del dispositivo PROSE, al que se añade posteriormente suero salino sin conservantes. En nuestro centro se observó que con este dispositivo se mejoró la regeneración nerviosa con aumento del número, longitud y densidad de los nervios subepiteliales, así como mejora del dolor neuropático en una serie de 11 ojos.

Dr. Carlos Lisa Fernández
Instituto Oftalmológico Fernández-
Vega. Oviedo



La principal causa de insatisfacción de los pacientes intervenidos de LASIK son las molestias oculares tras la intervención. Estas están relacionadas con una disfunción de la película lagrimal, definida como un ojo seco que genera molestias tras la alteración de la superficie ocular durante el trauma quirúrgico. Su fisiopatología viene determinada por una amputación del plexo subbasal que genera cuatro entidades claramente diferenciadas: una enfermedad neurotrófica, ojo seco hiposecretor y evaporativo y una neuropatía secundaria a la regeneración aberrante de las terminaciones nerviosas. En conjunto, todo ello generará hiperosmolaridad e inflamación.

Dra. Rosa Touriño Peralba
Complejo Hospitalario Universitario de
Santiago de Compostela. La Coruña



Durante la cirugía de la catarata se produce un trauma e inflamación que se mantendrá en el tiempo y provocará dolor.

Este dolor puede clasificarse en tres etapas:

1. Intraoperatoria: relacionada con inflamación y manipulación quirúrgica.

Prevención y tratamiento pre-, intra- y posoperatorio LASIK

Es imposible predecir a priori el grado de sequedad ocular que el paciente puede desarrollar tras la intervención, pero está comprobado que el ojo seco previo es un factor de riesgo para tener un posoperatorio más molesto y prolongado en el tiempo. Por este motivo, es de extrema importancia identificar a aquellos pacientes más susceptibles de sufrir dicha alteración. Una vez identificado, se debe manejar el ojo seco para decidir si es buen candidato a la cirugía LASIK o si son preferibles otras alternativas. Debemos abonar el terreno para la cirugía mediante la retirada de las lentes de contacto y el uso de lágrimas artificiales, esteroides y ciclosporina, con el fin de disminuir la inflamación y aumentar la producción de la lágrima. También será de vital importancia tratar de manera apropiada cualquier disfunción a nivel del borde libre palpebral.

A nivel intraoperatorio, se debe minimizar el trauma quirúrgico hidratando bien la superficie ocular y también es preciso evitar los defectos epiteliales y la excesiva exposición a colirios anestésicos.

En los pacientes con enfermedades autoinmunes asociadas, durante el posoperatorio se debe manejar la inflamación y el dolor con AINE orales y esteroides tópicos y en ocasiones sistémicos; en este último caso, empezaremos con el tratamiento una semana antes de la cirugía. La ciclosporina tópica también será de gran utilidad, ya que aumenta la producción de lágrima y el número de células calcificiformes. Se deberá lubricar la superficie ocular, utilizar tapones lagrimales y lentes de contacto como reservorio en aquellos casos más graves, y evitar los conservantes. En cuanto a los tratamientos dirigidos a la reparación del tejido dañado, una buena opción son los derivados disacáridos y hemáticos.

Conclusiones

Antes de la cirugía, debemos abonar el terreno para la misma mediante el control de la inflamación y el cuidado de los párpados. Durante la cirugía, es preciso mimar la superficie y realizar una cirugía *premium*. Tras la intervención, se ha de agilizar la cicatrización y evitar que la situación empeore.

Dolor y cirugía de catarata

2. Posoperatoria: manifestada como molestias o dolor tras la cirugía. Tanto su duración como su intensidad son variables y dependientes de factores mecánicos e inflamatorios.
3. Grado de ansiedad del paciente.

Diferentes estudios sugieren que los bloqueos (retrobulbar y peribulbar) son técnicas efectivas para paliar el dolor durante la cirugía de la catarata, pero su administración se asocia a disconfort. Sin embargo, la anestesia tópica (AT), al ser menos invasiva, apenas ocasiona disconfort. La percepción de molestia o dolor durante la cirugía con AT puede ser solventada por lidocaína intracamerular o sedación (propofol)³⁶.

Ciertos tipos de cataratas (maduras, traumáticas, etc.), por su grado de dificultad quirúrgica, suponen una mayor manipulación, lo que repercutirá en el dolor percibido. Está descrito que, tras la cirugía de catarata, se produce sensación de ojo seco. Sin embargo, el dolor también puede estar

relacionado con una alteración en la superficie ocular debido al empleo de sustancias como betadine, antibióticos o AINE, y al grado de intensidad lumínica del microscopio. Otro tipo de molestias están asociadas a causas mecánicas (herida, sutura) y suelen desaparecer al cabo de un tiempo.

Un dolor intenso y menos duradero es el debido a la retención de viscoelástico. Este suele desaparecer cuando se elimina dicha sustancia, en unas 24-48 horas. Menos frecuente es la aparición de un dolor neurálgico persistente ubicado en reborde orbitario externo superior, el cual se debe a una lesión de la rama lagrimal del nervio oftálmico originado por la excesiva presión del blefarostato sobre la órbita.

La ansiedad incrementa la percepción del dolor, percepción que, por otro lado, se distorsiona y diluye con el paso del tiempo, de ahí que los pacientes recuerden la segunda cirugía de catarata como más molesta o incluso más dolorosa.

Dr. Nicolás Alejandro Alba
Fundación Jiménez-Díaz. Madrid



El término «dolor ocular» hace referencia a un síntoma mal definido, que puede originarse por muy diversas patologías, la principal de las cuales es el SOS, una patología multifactorial que afecta a aproximadamente el 10-30 % de la población, especialmente a mayores de 40 años.

Los objetivos del tratamiento del SOS son reducir su morbilidad, mejorar sus síntomas y prevenir complicaciones. Los tratamientos habitualmente prescritos para el manejo del dolor ocular con-

sisten en analgésicos orales inespecíficos (AINE) o lágrimas artificiales que contribuyen a la lubricación del ojo sin actuar sobre el origen del dolor. Actualmente no existe ningún medicamento de uso tópico local específicamente indicado para el dolor ocular asociado a ojo seco.

La ribointerferencia o RNAi (del inglés *RNA interference*) es un mecanismo de silenciamiento postranscripcional de genes específicos, ejercido por moléculas de ARN que, siendo complementarias a un ARN mensajero, conducen habitualmente a la degradación de este. Según el tamaño de la cadena de RNA, se clasifica en siRNA (ARN interferente pequeño) con una cadena entre 20-25 nucleótidos, miRNA (micro RNA) con cadenas cortas de 21 o 22 nucleótidos, y piRNA (RNA asociado a Piwi) con cadenas de 29-30 nucleótidos. Se trata de una nueva clase de fármacos basados en un mecanismo endógeno capaz de tratar cualquier diana patológica, incluidas dianas intracelulares.

Tratamientos con ribointerferencia

El siRNA tiene un efecto prolongado con una elevada especificidad y pocos efectos adversos. Actualmente está en desarrollo una molécula de siRNA (SYL1001) en solución acuosa sin conservantes para el tratamiento del dolor asociado a ojo seco. La molécula se dirige al receptor TRPV1, que es un gen relacionado con la transmisión de estímulos dolorosos, muy presente en la córnea. Se han iniciado los estudios clínicos en voluntarios sanos en los que no se ha observado alteración ocular ni niveles detectables del fármaco en plasma. También se ha realizado un primer estudio piloto en fase II comparado con placebo cuyos resultados están pendientes de publicación.

Conclusión

SYL1001 reduce los niveles de receptores TRPV1 mediante RNAi, con las ventajas de duración del efecto y especificidad, que está en desarrollo clínico y dirigido específicamente a tratar el dolor producido por el ojo seco.

Dra. Cristina Peris Martínez
Fisabio Oftalmología Médica. Valencia



El dolor neuropático está relacionado con la cirugía LASIK. En esta, se crea un colgajo corneal con el microquerátomo/láser de femtosegundo, posteriormente se seccionan los axones que penetran en el estroma superficial y plexo sub-basal y además se destruyen por fotoablación con láser. En el ojo seco se-

cundario a LASIK existe una disminución de la sensibilidad corneal y de la secreción lagrimal refleja que se normaliza en 6-9 meses de tratamiento.

La neuralgia corneal es una reparación nerviosa anómala, con aparición de «micro-neuomas», que incluso puede aparecer años después de la intervención. En la epitelopatía neurotrófica aparece el ojo seco sin ojo seco previo, con signos solo en el *flap* y menos evidentes en la charnela, con test de Schirmer normal. Este cuadro se soluciona en 6-8 meses. El tratamiento de esta entidad es el habitual del ojo seco.

El dolor corneal neuropático está provocado por comportamiento anó-

Dolor neuropático tras cirugía corneal en tratamiento por vía tópica

malo del sistema nervioso y puede estar asociado a sensaciones anormales llamadas disestesias, alodinia o hiperalgesia. No necesita estímulo directo que lo provoque y los pacientes lo refieren como descargas eléctricas o como un clavo incandescente. No existe tratamiento específico y todo los empeora, aunque suelen mejorar con colirio de suero autólogo o con lentes de contacto esclerales con anestésico. También suele ser efectivo el tratamiento con electroacupuntura de baja frecuencia. Respecto a la terapia tópica, se pueden utilizar agentes bloqueantes de la actividad eléctrica anómala de las terminaciones nerviosas, que son colirios antiepilépticos, antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos o anestésicos locales.

Aportaciones de las unidades del dolor a la patología ocular

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a daño orgánico, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño³⁷. Existen muchas clasificaciones del dolor, aunque las más prácticas son las que lo clasifican según su temporalidad (agudo, crónico) y su fisiopatología (nociceptivo, neuropático, mixto).

En el agudo, habitualmente se conoce su origen y se puede tratar, mientras que el crónico es un dolor destructivo física, psicológica y socialmente, de etiología multifactorial y cuyo tratamiento es mucho más complejo. Un dolor agudo, persistente y mal tratado puede convertirse en crónico.

Tanto en el dolor nociceptivo como en el neuropático, se activa la vía nociceptiva aunque de formas distintas. El nociceptivo se produce tras un daño real con activación fisiológica de la vía nociceptiva. En el neuropático, la lesión está en la vía, provocan-

do una disfunción sensorial que se manifiesta fundamentalmente como alodinia.

En la córnea, cualquier lesión producirá un dolor neuropático (por la gran cantidad de terminaciones nerviosas) que se referirá como signos de alodinia e hiperalgesia. El tratamiento es complejo y a veces, una vez superados los tres escalones de tratamiento del dolor de la Organización Mundial de la Salud (figura 12), se derivan estos pacientes a las unidades de dolor. Cuando existe dolor neuropático asociado, se utilizan fármacos coadyuvantes que se pueden añadir en cualquier escalón.

Entre los coadyuvantes están los anticonvulsivantes, que se administran cuando existe dolor lancinante, paroxístico. Los más utilizados son los antidepresivos cuando el paciente refiere dolor lento. No se deben asociar dos fármacos coadyuvantes del mismo grupo y se han de iniciar en dosis baja y de

forma progresiva, y mantenerse durante un tiempo prolongado.

En las unidades de dolor se realiza un cuarto escalón con técnicas intervencionistas basadas en bloqueantes anestésicos y radiofrecuencia. Esta es una técnica mínimamente invasiva que interrumpe la transmisión nociceptiva aplicando un campo electromagnético y calor al tejido nervioso. Existen dos tipos: convencional a base de termocoagulación, que se utiliza solo en los nervios sensitivos, y pulsada, que provoca un campo electromagnético con efecto neuromodulador del tejido nervioso. Esta se aplica a nivel del ganglio de Gasser y también de los nervios periféricos.

Conclusión

El dolor crónico es destructivo física, psíquica y socialmente, y su prevención es fundamental. El tratamiento del componente neuropático de un dolor agudo posquirúrgico debe ser precoz para evitar su cronificación.

Dra. Teresa Brid Castañón
Servicio de Anestesiología y Reanimación. Unidad del Dolor. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

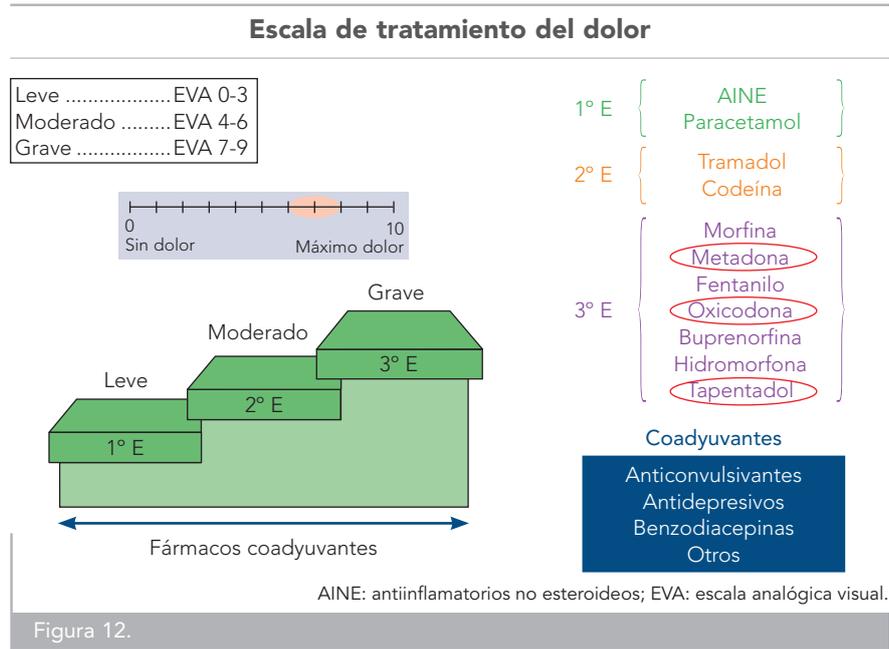


Figura 12.

Molestias oculares crónicas. Trastornos psiquiátricos

Las molestias oculares crónicas representan uno de los principales motivos de consulta oftalmológica. La mayoría de las veces se diagnostican dentro del amplio concepto de ojo seco. En muchos casos no se entiende la causa del dolor ocular de estos pacientes, que en ocasiones tienen una patología no diagnosticada. Las pruebas diagnósticas no sustituyen a la exploración clínica tradicional.

La asociación entre molestias oculares crónicas y trastornos psiquiátricos está bien documentada. Se ha podido constatar la existencia de mayor incidencia de enfermedades inflamatorias asociadas a depresión y se debe recordar que en el ojo seco también existe inflamación de la superficie ocular.

Los pacientes con fibromialgia también tienen un componente inflamato-

rio, así como una mayor frecuencia de percepciones oculares aumentadas. Existe asociación entre la ansiedad y enfermedades dermatológicas, por lo que en caso de la oftalmología también puede existir esta asociación, como el caso de las blefaritis. Por todo ello se puede pensar que el tratamiento psiquiátrico puede mejorar en algunos casos los síntomas asociados a molestias oculares.

De esta forma, se plantea un tratamiento psicoeducativo para las molestias oculares crónicas, en el que se incluye valoración oftalmológica, psicológica e intervención grupal. Se proponen tres sesiones correspondientes a introducción del ojo seco, hábitos de vida saludables y tratamiento de las reacciones psicológicas asociadas al SOS, con la esperanza de mejorar así las condiciones de molestias crónicas.

Dr. Juan A. Durán de la Colina
Instituto Clínico-Quirúrgico de
Oftalmología. Universidad del País
Vasco



Dolor y enfermedades sistémicas. Cefaleas y migrañas

La cefalea es un síntoma, no un diagnóstico. Debido a la inervación de la cabeza se debe recordar que dolores en la parte posterior de la cabeza pueden reflejarse en la parte más anterior, incluso a nivel ocular, ya que las fibras sensitivas de CI, CII y CIII acaban en el núcleo caudal del trigémino. Cualquier lesión estructural que afecte a estas estructuras originará cefalea que será de tipo secundario. Existen cefaleas en las que no se encuentra lesión secundaria.

Dolor periorbitario

Son cefaleas orbitarias que se acompañan de parálisis oculomotora extrínseca. El grupo de cefaleas periorbitarias con síntomas disautonómicos incluye la cefalea en racimos, la hemicránea paroxística, la hemicránea continua y el SUNCT (*shortlasting, unilateral, neuralgiform*

headache attacks, with conjunctival injection, tearing, and rhinorrhea), cuyas características se pueden ver en la figura 13.

La cefalea en racimos se inicia a los 20 años, con episodios de dolor intermitente intenso junto con importante inyección conjuntival, lagrimeo y rinorrea. Típicamente se acompaña de agitación y en ocasiones agresividad del paciente. Son episodios de 30 minutos con patrón horario. El vino tinto puede ser desencadenante de una crisis extra. El tratamiento es eficaz, por lo que debe diagnosticarse correctamente. El oxígeno inhalado en concentraciones elevadas es eficaz, así como los triptanos inyectables o en *spray* nasal. El tratamiento preventivo se realiza con corticoides o con bloqueos anestésicos y de forma crónica con manidón, litio o topiramato.

Características de las cefaleas orbitarias

Cefalea en racimos SUNCT Neuralgia V-1



	Cefalea en racimos	SUNCT	NT	Hemicránea paroxística	Hemicránea continua
Sexo (H:M)	4:1	2,3:1	M > H	1:1	1:1,8
Duración	15-180 min	5-250 s	< 10 s	2-45 min	Minutos a horas
Frecuencia	1-8/día	1/día-30/h	Variable	1-40	cte/fluctúa
Signos autonómicos	++	++	-	+	+
Períodos refractarios	+	-	+	+	-
Estímulos mecánicos	-	+	+	-	-
Respuesta a indometacina	+/-	-	-	+	+

NT: neuralgia del trigémino; SUNCT: *shortlasting, unilateral, neuralgiform headache attacks, with conjunctival injection, tearing, and rhinorrhea*.

Figura 13.

Dra. Margarita Sánchez del Río
Hospital Ruber Internacional. Madrid





En el SUNCT se observa dolor intenso unilateral con rinorrea, lagrimeo e inyección conjuntival. Son breves (segundos o minutos), con varios episodios durante el día. Existen estímulos mecánicos que lo desencadenan.

La neuralgia del trigémino (NT) es como el SUNCT, pero sin síntomas oculares. La hemicránea paroxística es parecida al SUNCT, con ataques más breves y síntomas más leves. Solo responden a indometacina. La hemicránea continua es un dolor hemicraneal con predominio periorbitario constante con períodos de exacerbación. El tratamiento inicial es con indometacina durante tres días y después ajustando la dosis. A continuación se presentan varios casos gráficos de estos episodios.

Migraña

La sufre el 15 % de la población y puede ser episódica (menos de 15 días al mes). Habitualmente el dolor es unilateral y retroocular, extendiéndose a la parte posterior del cráneo. Se acompaña de fotofobia y se agudiza con el movimiento. La migraña crónica es un dolor constante en los pacientes con migraña episódica, sobre el que se añadirán nuevos episodios de migraña.

Los pacientes con migraña con aura son frecuentes en oftalmología. Pre-

sentan síntomas neurológicos transitorios, el 95 % de ellos oculares. El aura visual se inicia con destellos luminosos en el centro del campo visual que se extienden a la parte lateral, con fenómenos positivos (destellos) y negativos (escotoma). Se presenta en ambos ojos. No es un fenómeno isquémico y el aura no se puede acortar. Se tratan con analgésicos en la fase de cefalea. Se puede evitar el aura con tratamiento preventivo con antiepilépticos. Los anticonceptivos y el tabaco en mujeres son factores de riesgo de migraña con aura.

Existen signos de alarma ante una cefalea que deben tenerse en cuenta y son:

- En personas que no hayan tenido nunca antes dolor de cabeza, la aparición de cefalea intensa de comienzo súbito, un primer episodio de dolor de cabeza de cualquier intensidad en mayores de 50 años o un dolor desencadenado por un esfuerzo físico, tos o cambio postural.
- En personas que padecen habitualmente dolores de cabeza, si se produce cambio en el patrón habitual de su cefalea, empeoramiento reciente de una cefalea crónica, aumento en la frecuencia o la intensidad o falta de respuesta a la medicación.

Fibromialgia y afectación ocular

La fibromialgia es un dolor crónico musculoesquelético generalizado que el paciente localiza en el aparato locomotor y que se agrava con el estrés, el frío y la actividad física mantenida. Se acompaña de astenia, trastornos del sueño, depresión y ansiedad. Otro síntoma acompañante es el ojo seco. Existe un solapamiento entre la fibromialgia y otros síndromes sistémicos, como el de sensibilidad química múltiple y fatiga crónica.

Afecta al 2-5 % de la población, con predominio en mujeres (M/H 6/1). Aparece entre los 25-55 años y representa el 5 % de las consultas de atención primaria. Su etiología es desconocida y parece que existen factores neurológicos, psicológicos e inflamatorios en su patogenia. Se ha podido constatar la existencia de mecanismos neurofisiológicos alterados en estas pacientes en la percepción e intensidad del dolor. Está demostrado el descenso en el umbral del dolor, con alteración del mecanismo de los neurotransmisores y neuromoduladores (aumento de sustancia P y descenso de serotonina), aunque también existe una alteración inmunológica/inflamatoria.

Se están investigando las alteraciones existentes en el sistema inmune (monocitos y linfocitos) y se ha observado que las pacientes con

fibromialgia y depresión presentan un estado inflamatorio de los monocitos, con un estado de expansión de las poblaciones monocitarias con actividad proinflamatoria. También existe alteración en la producción de citoquinas que modifican el metabolismo neuronal.

A nivel ocular, aparece visión borrosa (inicialmente en la conducción nocturna) y dolor ocular, así como ojo seco. Se ha observado mayor sintomatología de ojo seco, aunque la clínica es menor que en otras enfermedades inflamatorias sistémicas como lupus. Es importante destacar que cuando los pacientes acuden al oftalmólogo ya están diagnosticados de fibromialgia, lo que indica que no es el primer motivo de consulta.

Algunos autores indican que existe evidencia de alteración sensitiva a nivel corneal en estos pacientes. Las mujeres con más riesgo de sufrir SOS son las que presentan simultáneamente dolores sistémicos, pélvicos y depresión.

El diagnóstico se establece por la semiología del dolor, exploración física, detección de los puntos de dolor, así como por los datos de falta de sueño y cansancio, que se pueden cuantificar con índices como el de gravedad de síntomas (SS-score).

Prof. Melchor Álvarez de Mon Soto

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá





Neuralgia posherpética

La neuralgia posherpética es la persistencia de síntomas sensoriales (dolor, parestesias, alodinia) treinta días después de la desaparición de las lesiones cutáneas del herpes zóster. Es un dolor urente, constante, con exacerbaciones, que suele interferir con el sueño. La patogénesis de la enfermedad no se conoce muy bien, aunque parece que existe una pérdida axonal que confiere una hiperexcitabilidad.

Los factores de riesgo de desarrollar una neuralgia posherpética son la edad (más prevalente en mayores de 50 años), la presencia de síntomas prodrómicos sensoriales durante el episodio agudo, la gravedad de las lesiones dermatológicas y del dolor durante el episodio agudo.

La prevención se realiza con vacunación, así como con el tratamiento del episodio agudo de herpes zóster. El tratamiento no está indicado sistemáticamente en menores de 50 años y sí en los mayores dentro de las primeras 72 horas tras la aparición de las lesiones dérmicas y, pasadas las primeras 72 horas, en aquellos que continúan desarrollando nuevas lesiones dérmicas. En caso de afectación oftálmica se debe tratar siempre independientemente de la edad.

El tratamiento de la neuralgia posherpética se efectuará con antidepresivos tricíclicos, especialmente amitriptilina, que reducen significativamente el dolor a las 3-6 semanas. Se debe tener precaución en ancianos y pacientes cardiopatas. Como segunda línea de tratamiento se utilizan anticonvulsivantes como la gabapentina y la pregabalina, que han demostrado ser eficaces en el dolor neuropático. El tercer escalón de tratamiento son los opioides, tanto los débiles como los mórnicos. Se debe realizar una buena elección del paciente debido a los efectos secundarios de estos fármacos. Han demostrado su eficacia en el control del dolor basal y del dolor irruptivo. Los opioides débiles son la codeína y el tramadol, que se inician en dosis bajas hasta la máxima tolerable. Como opioides potentes la morfina es el de elección. Existen formulaciones orales de liberación corta o inmediata, así como dispositivos de liberación retardada, tanto en forma transdérmica como parenteral. También se utiliza, como alternativa, el fentanilo.

Otras alternativas terapéuticas incluyen la capsaicina (como coadyuvante de los tratamientos anteriores), la lidocaína, la toxina botulínica, los corticoides intratecales y los tratamientos quirúrgicos como la electroestimulación o la electrocoagulación.

Dra. María Mir Montero
Hospital Infanta Leonor. Madrid



MÓDULO IV

Manejo del dolor ocular en situaciones especiales

Dolor y entrecruzamiento de colágeno con luz ultravioleta

Sabemos que el *crosslinking* (cxl) es eficaz para detener la evolución de la ectasia, pero también que destruye células, gérmenes y terminaciones nerviosas. Esta denervación hay que tenerla presente porque se da en córneas de queratoconos que ya están previamente denervadas, de forma que el cxl podría generar los conocidos problemas derivados de la pérdida de sensibilidad y trofismo.

La alteración de la inervación que vemos en queratoconos afecta a la distribución de las fibras, que se reorganizan alrededor del cono; a la densidad, que está disminuida alrededor de un 50 %; a los trayectos, que son irregulares, y al grosor de las fibras, que es mayor de lo normal. Con esta inervación cabe esperar un déficit de sensibilidad, pero según la experiencia del ponente, si se excluyen a los pacientes que han utilizado lentes de contacto durante mucho tiempo, que sí tienen la sensibilidad algo disminuida, en el resto de pacientes no se observa disminución de la sensibilidad en las medidas realizadas con Cochet Bonnet.

Después de aplicar un cxl, durante los primeros días desaparecen los plexos más anteriores de la zona tratada, de forma similar a lo que se ve en una desepitelización mecánica. A la semana es cuando podemos ver algún efecto propio del cxl, como alguna membrana rota, y observamos que están respetadas las terminaciones más profundas y las de alrededor de la zona tratada.

Las primeras fibras renervadas se ven a los 15 días, y a los tres meses la renervación es casi completa, aunque algunas fibras proceden de la periferia en vez de planos profundos.

Es llamativa la influencia de la desepitelización; en los cxl transepiteliales, prácticamente no se altera la inervación.

La pérdida de sensibilidad que registramos en el cxl transepitelial apenas dura una semana y, en cambio, persiste alrededor de tres meses en el cxl con desepitelización.

Y si tiene pérdida de sensibilidad, ¿por qué hay dolor durante los días que la córnea está desepitelizada? Porque hay fibras no tratadas en la periferia, pero además sabemos que los mediadores inflamatorios y otros factores activan directa e indirectamente los receptores y generan hipersensibilidad; es decir, se producen impulsos nerviosos sin que haya estímulos y hay respuestas exageradas a estímulos mínimos.

Este dolor se manejará fundamentalmente a nivel local, con una buena lentilla de alta permeabilidad y módulos bajos de estabilidad y de fricción, que permita ajustar un poco el radio. Tratamos la inflamación con corticoide y bloqueamos el impulso nervioso con AINE o con anestésico diluido.

A nivel sistémico, después de probar de todo, vemos que se debería ajustar el tratamiento a cada paciente, pero en tres días esto no es posible. Ahora pausamos paracetamol 1 g + Dormicum®.

En los ocho años que llevamos haciendo cxl, no hemos padecido disestesias ni problemas severos de superficie. La sensibilidad es prácticamente normal y la ectasia se ha detenido.

Dr. A. Ramón Gutiérrez
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia



Dolor ocular en escleritis y uveítis

Tanto la escleritis como la uveítis son enfermedades inflamatorias que se caracterizan por un amplio conjunto de signos y síntomas clínicos. Dentro de los síntomas clínicos destaca el dolor ocular.

El cuerpo ciliar adyacente a la base del iris tiene un rico plexo sensitivo, pero la coroides y el iris solo tienen una pequeña red de nervios sensitivos. De las estructuras uveales, únicamente el cuerpo ciliar está ampliamente innervado y, presumiblemente, el dolor periocular de la uveítis anterior se debe en parte al espasmo del músculo ciliar. Generalmente, en la uveítis posterior el dolor no es una queja importante, aunque se puede producir un malestar debido a la afectación de los nervios coroidales. Por el contrario, la esclera es muy rica en plexo sensorial y por tanto es muy dolorosa. El dolor es algo inherente a la inflamación en la escleritis, hasta el punto de que si no hay dolor debe pensarse en otras etiologías tales como la episcleritis.

Dependiendo del tipo de escleritis, el grado de dolor puede variar. Suele ser de tipo constante y de localización ocular y facial hacia estructuras tales como la frente, la sien, el oído, las mejillas o la mandíbula. En la escleritis difusa y en la escleritis nodular el dolor puede ser moderado, mientras que en la escleritis necrotizante puede ser de gran intensidad e impedir tanto las actividades diarias como la conciliación del sueño.

La innervación sensorial de la esclera proviene de la rama nasociliar de la primera división del nervio trigémino o V par craneal. El nervio nasociliar acompaña la arteria oftálmica por encima del nervio óptico y debajo del músculo recto superior.

La innervación de la esclera posterior se deriva de los nervios ciliares cortos que penetran en ella por los ganglios ciliares cerca del nervio óptico. La esclera anterior está innervada por los nervios ciliares largos, y cada uno de ellos se di-

vide en dos para seguir el trayecto de las arterias ciliares posteriores largas. Posteriormente vuelven a entrar en el cuerpo ciliar y algunos de ellos forman «los bucles nerviosos de Axenfeld», con forma de champiñón y que se pueden observar en la exploración clínica de forma casual. Los nervios sensoriales tienen receptores periféricos llamados nociceptores, formados por fibras mielinizadas A delta (dolor rápido y agudo) y fibras C no mielinizadas (dolor sordo palpitante). La activación de los nociceptores será por inflamación o por traumatismo.

Fisiopatología

En la escleritis necrotizante existe una reacción granulomatosa de cuerpo extraño caracterizada por células epitelioides, células multinucleadas de cuerpo extraño, linfocitos, células plasmáticas, y menos frecuentemente neutrófilos. Los macrófagos segregan citocinas en la esclera de estos pacientes. Las citocinas que se segregan se unirán a los receptores de membrana de las neuronas sensoriales excitando los nociceptores y produciendo dolor. Tras la estimulación del nociceptor se produce una liberación de ciertos neurotransmisores tales como la sustancia P, el péptido intestinal vasoactivo y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

En la escleritis necrotizante además se produce una destrucción de la esclera a través de las MMP. Estas MMP están segregadas por los macrófagos, que también se unirán a los receptores de membrana de las neuronas sensoriales y excitarán a los nociceptores produciendo dolor. De esta forma, las citocinas y las MMP relacionan el sistema inmune y la nocicepción.

El tratamiento actual de la escleritis se basará en fármacos que selectivamente actúan contra dianas específicas tales como los macrófagos, las citocinas y las MMP, y no solo controlarán la inflamación, sino también el dolor ocular.

Dra. Maite Sainz de la Maza Serra

Instituto Clínico de Oftalmología.
Hospital Clínic de Barcelona



Patología corneal asociada a colirios anestésicos

Se presenta el caso de un varón de 41 años, con obesidad mórbida y asma, que consulta por dolor y enrojecimiento del ojo izquierdo de dos semanas de duración. Fue tratado una semana con antibióticos y cicloplejia. La AV era de 1/10 y se remitió a la consulta por sospecha de queratitis por acantamoeba.

Se observó inyección conjuntival, con defecto en el epitelio de 7 mm con opacificación completa, infiltración estromal, ligero hipopión y marcado edema palpebral. Se obtuvieron muestras para cultivo. La exploración orbital de rayos X y la ultrasonografía fueron negativas.

En el síndrome del párpado flácido los párpados se evierten con una ligera tracción. El paciente prefiere dormir sobre el lado contrario y se acompaña de conjuntivitis palpebral.

Se inició tratamiento tópico antibiótico (propamidina, clorhexedrina y vancomicina, entre otros), así como ciprofloxacino y metilprednisolona oral. A los ocho días se dio de alta con mejoría del defecto epitelial y sin hipopión. El día 21 la visión era inferior a 1/10, se observaba una úlcera con bordes bien definidos y anillo infiltrado, y el día 28 fue readmitido con hipopión.

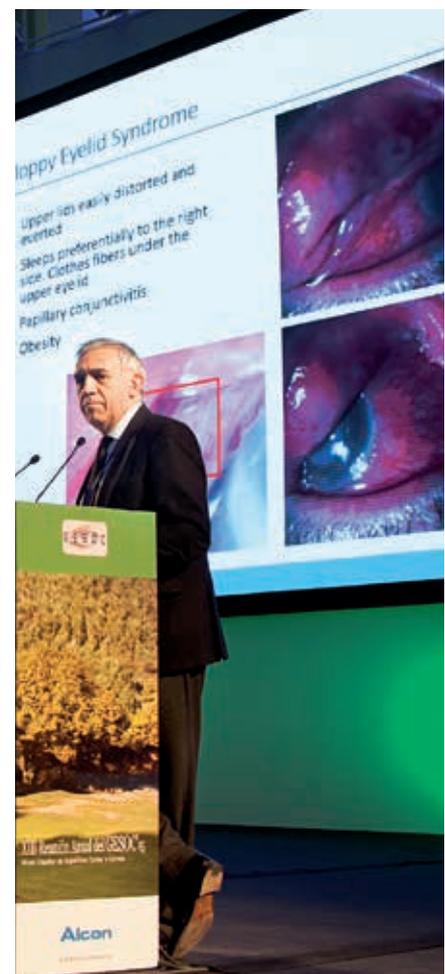
La PCR (*polymerase chain reaction*) mostró una queratitis por acantamoeba. El paciente negaba el uso de gotas en ningún momento. Se continuó tratamiento antibiótico y mostró mejoría, sin hipopión y con PCR negativa para acantamoeba el día 32. En el control del día 43 se observó ulceración central, queratitis y neovascularización periférica, y fue tratado con ceftazidina, tobramicina y fluconazol. Los cultivos fueron de nuevo negativos y al final el paciente reconoció el uso de oxibuprocaina de forma continuada desde hacía tiempo.

El diagnóstico fue de úlcera neurotrófica por abuso de anestésicos tópicos. El tratamiento seguido consistió en suspensión del anestésico, lubricación, corrección quirúrgica del párpado y queratoplastia penetrante.

La queratopatía por abuso de anestésico tópico es una entidad rara, pero que produce una queratitis tóxica. El diagnóstico es por la historia clínica y la exploración del paciente. Debe sospecharse ante una queratitis infecciosa refractaria a tratamiento y la persistencia de defectos epiteliales a pesar de un tratamiento agresivo.

Dr. Joaquim Murta

Centro de Responsabilidade Integrada de Oftalmologia. Unidade de Oftalmologia de Coimbra (Portugal)



Queratitis ulcerativa periférica

La periferia de la córnea es una zona de transición ricamente vascularizada e inervada, especialmente proclive a la aparición de procesos inflamatorios e infecciosos (oculares y sistémicos). En cuanto a su clasificación, se pueden diferenciar las queratitis microulcerativas periféricas, conocidas como úlceras marginales, úlceras catarrales o flictenulosis, y las úlceras mayores, conocidas como úlceras macroulcerativas periféricas. La etiopatogenia es distinta en cada una de ellas; son causadas por reacción a la toxina de los gérmenes en el primer caso, mientras que en las macroulcerativas es más compleja.

En las úlceras macroulcerativas, se observa inflamación estromal en forma de semiluna que afecta a la córnea yuxtalimbar, con adelgazamiento sectorial del área afectada, acompañada de defecto epitelial, enrojecimiento ocular, dolor, lagrimeo, fotofobia y disminución de la AV por el astigmatismo inducido. Puede estar asociada a numerosas enfermedades sistémicas y precederlas.

La zona periférica de la córnea tiene ciertas moléculas más abundantes que el centro, como la IgM y el complemento C1 entre otras, que liberan enzimas proteolíticos y colagenolíticos que destruirán el tejido corneal. Suelen responder con una hipersensibilidad de tipo III, en el que la unión Ag-Ac liberará aminas vasoactivas, producirá microtrombos y activará el complemento. Afectará a todos los niveles de inervación de la córnea y producirá dolor.

La etiología es extensa, con factores oculares como las infecciones por bacterias, virus y hongos y sistémicas, como las enfermedades autoinmunes; la más frecuente la artritis reumatoide. Las manifestaciones oculares en la artritis reumatoide son especialmente frecuentes en los pacientes que presentan anticuerpos antipeptidos citrulinados. Determinados fármacos como la perifosina, utilizada en

tumores gastrointestinales, pueden ocasionar ulceraciones de este tipo.

El diagnóstico se realiza con la historia clínica, descartando patología sistémica, cultivo para descartar etiología infecciosa, analítica para detectar enfermedades del colágeno, radiografía de tórax, biopsia y resección conjuntival y angiografía.

El tratamiento se realizará a nivel local para reducir la inflamación, promover la epitelización y minimizar la pérdida estromal, con lubricantes, antibióticos tópicos, inhibidores de las colagenasas, corticoides cuyo uso es controvertido, inmunosupresores e inmunomoduladores y NGF. A nivel sistémico se utilizarán corticoides, inmunosupresores, inmunomoduladores (ciclosporina A) y agentes biológicos (infliximab, adalimumab y rituximab).

La degeneración marginal de Terrien es un adelgazamiento lentamente progresivo e indoloro del estroma corneal periférico sin inflamación. El epitelio está íntegro y se observan neovasos superficiales y depósitos lipídicos. Puede ser unilateral o bilateral asimétrico. La prevalencia es similar en varones/mujeres y es más frecuente en la segunda y tercera décadas de la vida.

La úlcera de Mooren es una lesión ulcerativa limbar, muy dolorosa, de crecimiento circunferencial y centrípeto. Existen formas unilaterales y bilaterales que son más agresivas. El tratamiento es poco efectivo y siempre con inmunosupresores. El tratamiento quirúrgico consiste en queratoplastia tectónica o parche escleral reflejado. Se realiza cuando las otras opciones no son eficaces o cuando la enfermedad está muy desarrollada. Por ello es necesario realizar un tratamiento precoz y agresivo para evitar complicaciones, no solo a nivel local, sino también de la enfermedad de base. El inicio precoz se realizará con inmunosupresores.

Dr. Javier Celis Sánchez
Complejo Hospitalario La Mancha
Centro. Alcázar de San Juan



Erosión corneal recidivante

Es una alteración del epitelio que conduce a episodios repetidos de erosión corneal y se trata de una causa frecuente de consulta en urgencias. Afecta a la calidad de vida y la capacidad de trabajo de los pacientes.

Se trata de un dolor ocular agudo de inicio brusco por la noche o al despertar, que se acompaña de lagrimeo, fotofobia y enrojecimiento. Cada episodio tiene una intensidad y duración variables. La etiología es por traumatismo, con una erosión que cura sin dejar signos clínicos y cuyos síntomas recurren tras un tiempo variable sin causa evidente. La erosión recidivante está producida por las distrofias epiteliales y subepiteliales, las que afectan a la membrana de Bowman, así como las estromales y las endoteliales. Como causa secundaria destacan los traumatismos con las uñas, hojas de papel, después de cirugía refractiva y la diabetes.

Existen cambios ultraestructurales que reducen la adhesión del epitelio, como la deficiencia de la membrana basal, la ausencia y alteración de los desmosomas, la pérdida de las fibras de anclaje y la degradación de los complejos de unión de las MMP.

Frecuentemente el examen del ojo es normal. Tras tinción con fluoresceína se puede observar un patrón irregular de la película lagrimal, con irregularidades epiteliales y tinción negativa. Los casos postraumáticos son normalmente unilaterales, con una patología más localizada en el tercio inferior. Cuando el origen es por distrofias el cuadro es bilateral con una patología más difusa. Es muy importante la exploración con retroiluminación de la pupila dilatada que permite la localización exacta del traumatismo o el diagnóstico de la distrofia. El examen por retroiluminación del ojo contralateral es importante.

El objetivo del tratamiento será aumentar la adhesión del epitelio al estroma pro-

moviendo la fibrosis. Inicialmente se utilizan antibióticos, ciclopléjicos, lágrimas, agentes hiperosmóticos, oclusión y lentes de contacto. Si el epitelio está muy desprendido se deberá desbridar y tratar el defecto epitelial, así como utilizar analgésicos orales. Como tratamiento preventivo se utilizarán lágrimas artificiales, pomada de cloruro sódico por la noche de tres a seis meses y lentes de contacto terapéuticas durante tres meses. También se utiliza suero autólogo. Si no se soluciona el problema, se deberá realizar tratamiento quirúrgico con desbridamiento epitelial, punciones anteriores del estroma y queratectomías. La queratotomía fototerapéutica es una indicación quirúrgica para esta patología, con una tasa de éxito del 74-100 %, aunque pueden aparecer cambios refractivos.

Dra. Teresa Rodríguez Ares
Hospital Clínico Universitario. Santiago
de Compostela



Dolor ocular en ojo amaurótico. Alcohol frente a clorpromacina

El ojo ciego o con muy mala visión y doloroso afecta de manera significativa la calidad de vida del paciente. Este es un problema que se puede presentar en algunas situaciones de la práctica clínica diaria y, pese al arsenal terapéutico disponible, a veces el dolor no se puede controlar de forma adecuada con tratamiento médico.

Las causas más frecuentes son el glaucoma, sobre todo en estadios terminales, el glaucoma neovascular y los traumatismos graves, así como desprendimientos de retina extensos que se cronifican. Antes de adoptar una conducta quirúrgica radical (evisceración o enucleación), se deben intentar medidas que respeten la anatomía ocular, ya que para el paciente, desde el punto de vista cosmético y de autoestima, es trascendental mantener su propio ojo, a pesar de que su función visual sea mala.

Se debe intentar ser conservador e iniciar tratamiento con medicación tópica (corticoides, cicloplégicos, hipotensores), crioterapia y procedimientos ciclodestructivos. También se pueden utilizar las inyecciones retrobulbares de alcohol o clorpromacina. La evisceración constituirá la última opción.

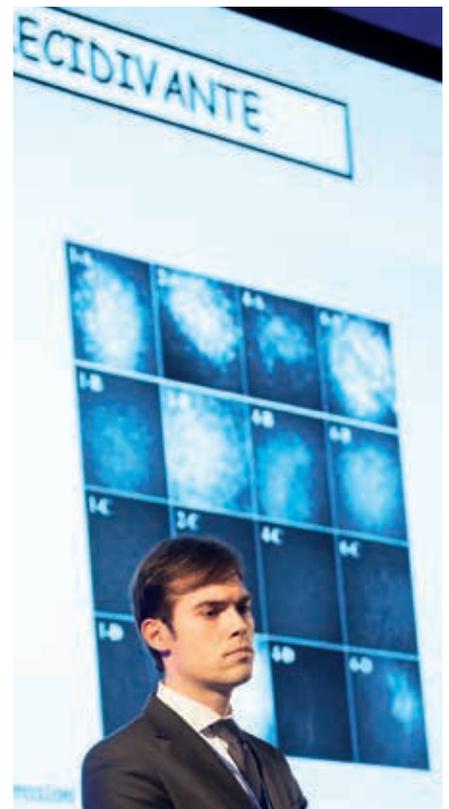
La clorpromacina es un neurofármaco tranquilizante no sedante con efectos antihistamínicos. Tiene un potente efecto analgésico y una buena tolerancia. El grupo de trabajo del Instituto Oftalmológico Fernández-Vega de Oviedo, junto con el grupo de la Fundación Oftalmológica de Santander-Universidad Autónoma de Bucaramanga (FOSUNAB) en Colombia, han realizado un estudio para valorar la eficacia en términos de regulación de la presión intraocular, AV y seguridad de la inyección retrobulbar de clorpromacina en el ojo doloroso³⁸. El estudio se realizó con 33 ojos en un seguimiento de más de dos años.

Los resultados mostraron como causa principal el glaucoma absoluto y el neovascular. También se observó una disminución significativa de la presión intraocular tanto a nivel global como en el análisis por subgrupos. Después de la inyección, se mejoró la percepción del dolor medido con la EVA. Solo tres casos precisaron tratamiento adicional para regular la tensión. La eficacia de la clorpromacina en el estudio, en términos de control de la presión ocular, fue del 90 %, con pocos efectos secundarios sistémicos.

Conclusión

La inyección retrobulbar de clorpromacina parece ser una técnica eficaz y una buena alternativa en la disminución del dolor y la presión intraocular en los ojos ciegos dolorosos.

Dr. Ignacio Rodríguez Uña
Instituto Oftalmológico Fernández-Vega. Oviedo



Dolor, neurotrofia y queratitis por acantamoeba

En fases precoces, la acantamoeba se caracteriza por una epitelopatía, queratoneuritis radial característica y dolor desproporcionado a la patología. Existen infiltrados subepiteliales que a veces se parecen a los de las enfermedades víricas.

La queratoneuritis radial es característica de las fases iniciales en las que los protozoos viajan por el trayecto del

nervio y probablemente sea la causa del dolor exacerbado de estos pacientes y la anestesia corneal posterior. Es un fenómeno infeccioso con buena respuesta al tratamiento que no precisa queratoplastia.

A las seis semanas se produce una fase intermedia en la que aparecen fenómenos inmunes. Estos casos curan dejando un leucoma corneal. Tras seis meses de inactividad sin tratamiento puede realizarse queratoplastia lamelar o penetrante sin problemas especiales.

La segunda fase se inicia a partir de las seis semanas. Al fenómeno infeccioso se unen problemas neurotróficos con anestesia corneal y la presencia de un defecto epitelial persistente, así como un problema inmunológico caracterizado por anillos inmunes, limbitis, uveítis e hipopion. El tratamiento es difícil y se precisa el uso de corticoides.

El defecto epitelial persistente se ha atribuido a veces a toxicidad medi-

camentosa, afectación limbar y fundamentalmente a neurotrofia. Los anillos inmunes se caracterizan por la limbitis y uveítis, y no hay gérmenes viables. En el borde del anillo inmune a veces se presenta colagenolisis.

Cuando se ha superado el problema infeccioso se puede realizar una queratoplastia tectónica con resultados medianamente aceptables. Sin embargo, en estas etapas tan avanzadas las queratoplastias tienen mal pronóstico.

Se observa en estos casos avanzados que no hay queratocitos y puede que no existan gérmenes. Existe un defecto de epitelización característico de la neurotrofia, disminución de la síntesis de colágeno, así como fenómenos inmunológicos que producen la perforación de los ojos en esta fase avanzada (figura 14).

Se puede realizar en estos casos recubrimiento conjuntival, que ha demostrado eficacia evitando la pérdida del ojo.

Dr. Tomás Martí Huguet
Hospital Universitario de Bellvitge.
Barcelona



Queratitis por acantamoeba

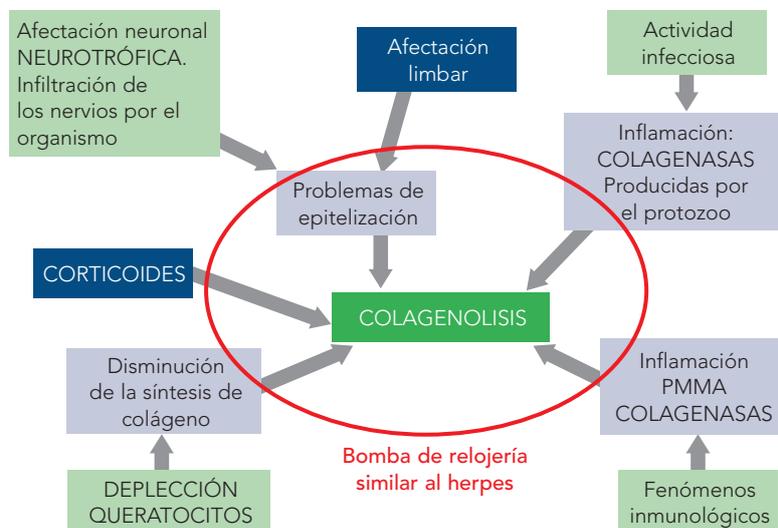


Figura 14.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Gordon MO. Quality of life in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2004;138(4):527-35.
2. Schaumberg DA, Gulati A, Mathers WD, Clinch T, Lemp MA, Nelson JD, et al. Development and validation of a short global dry eye symptom index. *Ocul Surf* 2007;5(1):50-7.
3. Gallar J, Pozo MA, Tuckett RP, Belmonte C. Response of sensory units with unmyelinated fibres to mechanical, thermal and chemical stimulation of the cat's cornea. *J Physiol* 1993;468:609-22.
4. Belmonte C, Gallar J, Pozo MA, Rebollo I. Excitation by irritant chemical substances of sensory afferent units in the cat's cornea. *J Physiol* 1991;437:709-25.
5. Parra A, Gonzalez-Gonzalez O, Gallar J, Belmonte C. Tear fluid hyperosmolality increases nerve impulse activity of cold thermoreceptor endings of the cornea. *Pain* 2014;155(8):1481-91.
6. Parra A, Madrid R, Echevarria D, del Olmo S, Morenilla-Palao C, Acosta MC, et al. Ocular surface wetness is regulated by TRPM8-dependent cold thermoreceptors of the cornea. *Nat Med* 2010;16(12):1396-9.
7. Kersey JP, Broadway DC. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye (Lond)* 2006;20(4):407-16.
8. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5(6):463-6.
9. da Silva Campos MJ, Souza Alves CC, Barbosa Raposo NR, Ferreira AP, Farinazzo Vitral RW. Influence of salivary secretory immunoglobulin A level on the pain experienced by orthodontic patients. *Med Sci Monit* 2010;16(9):CR405-9.
10. Goodin BR, Quinn NB, Kronfli T, King CD, Page GG, Haythornthwaite JA, et al. Experimental pain ratings and reactivity of cortisol and soluble tumor necrosis factor- α receptor II following a trial of hypnosis: results of a randomized controlled pilot study. *Pain Med* 2012;13(1):29-44.
11. Dowler JFG, Sehmi KS, Hykins PG, Hamilton AM. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999;106:663-8.
12. Krepler K, Biowski R, Schrey S, Jandrasits K, Wedrich A. Cataract surgery in patients with diabetic retinopathy: visual outcome, progression of diabetic retinopathy, and incidence of diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:735-8.
13. Suárez de Figueroa M, Araiz J, García-Layana A, Ruiz-Miguel M, Ruiz-Moreno JM. Prevención del edema macular en pacientes diabéticos sometidos a cirugía de catarata. *Rev Esp Inv Oftal* 2013;III(4):201-5.
14. Ke TL, Graff G, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: II. In vitro bioactivation and permeation of external ocular barriers. *Inflammation* 2000;24(4):371-84.
15. Lindstrom R, Kim T. Nepafenac: Ocular permeation and inhibition of retinal inflammation: an examination of data and opinion of clinical utility. *Curr Med Res & Opin* 2006;22:397-404.
16. Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. *Experimental Eye Research* 2010;90(4):478-92.
17. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984;28(4):293-322.
18. Lambiase A, Merlo D, Mollinari C, Bonini P, Rinaldi AM, D' Amato M, et al. Molecular basis for keratoconus: lack of TrkA expression and its transcriptional repression by Sp3. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(46): 16795-800.
19. Benítez del Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, Díaz-Valle D, Gegúndez JA, Fernandez C, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(1):173-81.
20. Zhang M, Chen J, Luo L, Xiao Q, Sun M, Liu Z. Altered corneal nerves in aqueous tear deficiency viewed by in vivo confocal microscopy. *Cornea* 2005;24(7):818-24.
21. Labbé A, Liang Q, Wang Z, Zhang Y, Xu L, Baudouin C, et al. Corneal nerve structure and function in patients with non-sjogren dry eye: clinical correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(8):5144-50.
22. Tuisku IS, Konttinen YT, Konttinen LM, Tervo TM. Alterations in corneal sensitivity and nerve morphology in patients with primary Sjögren's syndrome. *Exp Eye Res* 2008;86(6):879-85.
23. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):75-92.
24. Rolando M, Autori S, Badino F, Barabino S. Protecting the ocular surface and improving the quality of life of dry eye patients: a study of the efficacy of an HP-guar containing ocular lubricant in a population of dry eye patients. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25(3):271-8.
25. Ketelson HA, Rangarajan R, Kraybill B. Effects of a dual polymer artificial tear solution on prolonged protection, recovery, and lubricity in an in vitro human corneal epithelial cell model. Poster presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting; May 4-8, 2014; Orlando, FL.
26. Micera A, Lambiase A, Puxeddu I, Aloe L, Stampachiacciere B, Levi-Schaffer F, et al. Nerve growth factor effect on human primary fibroblastic keratocytes: possible mechanism during corneal healing. *Experimental Eye Research* 2006;83:747-57.
27. Blanco-Mezquia T, Martínez-García C, Proença R, Zieske JD, Bonini S, Lambiase A, et al. Nerve Growth Factor promotes corneal epithelial migration by enhancing expression of matrix Metalloprotease-9. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3880-90.
28. Lambiase A, Rama P, Bonini S, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *N Engl J Med* 1998;338:1174-80.
29. Bonini S, Lambiase A, Rama P, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 2000;107:1347-51.
30. Lambiase A, Bonini S, Aloe L, Rama P, Bonini S. Anti-inflammatory and healing properties of nerve growth factor in immune corneal ulcers with stromal melting. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1446-8.
31. Tan MH, Bryars J, Moore J. Use of nerve growth factor to treat congenital neurotrophic corneal ulceration. *Cornea* 2006;25:352-5.
32. Anitua E, Muruzabal F, Alcalde I, Merayo-Llodes J, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) stimulates corneal wound healing and reduces haze formation after PRK surgery. *Exp Eye Res* 2013;115:153-61.
33. Bonci P, Bonci P, Lia A. Suspension made with amniotic membrane: clinical trial. *Eur J Ophthalmol* 2005;15(4):441-5.
34. Patel DV, McGhee CN. In vivo laser scanning confocal microscopy confirms that the human corneal sub-basal nerve plexus is a highly dynamic structure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(8):3409-12.
35. Rosenthal P, Baran I, Jacobs DS. Corneal pain without stain: is it real? *Ocul Surf* 2009;7(1):28-40.
36. Rashmi S, Akshaya KM, Mahesha S. Comparison of Topical Versus Sub Tenon's Anesthesia in Phacoemulsification at a Tertiary Care Eye Hospital. *J Ophthalmic Vis Res* 2014;9(3):329-33.
37. Merskey H. Logic, truth and language in concepts of pain. *Qual Life Res* 1994;3 Suppl 1:S69-76.
38. Galvis V, Tello A, Ortiz A, Barrera R, Ochoa M. Chlorpromazine retrobulbar application in the management of painful, blind OR low vision eye. FOSCAL 2015.

Inervación, dolor y trofismo de la superficie ocular

Test de evaluación

El proyecto **XIII Reunión Anual del Grupo Español de Superficie Ocular y Córnea. Inervación, dolor y trofismo de la superficie ocular** es un Programa de Formación Médica Continuada acreditado por la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con 2,2 créditos.

Para participar en el Programa y acceder a dicha acreditación a distancia, debe completar este test y remitirlo a EUROMEDICE, Ediciones Médicas en el interior del sobre que le adjuntamos. El envío debe hacerse antes del 30 de junio de 2016. Los test recibidos después de esta fecha no serán valorados.

El test de evaluación le ofrece la oportunidad de valorar sus conocimientos y retención de la información aportada. Consta de 20 preguntas con cuatro posibles respuestas a cada una de ellas y usted debe marcar con una cruz la que considere correcta.

Una vez evaluado su test y en caso de obtener un mínimo del 80 % de respuestas acertadas, se le hará llegar un certificado en el que constarán los créditos oficiales obtenidos.

1. Respecto al dolor, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- a. El dolor neuropático es el que se produce en individuos normales como consecuencia de un estímulo
- b. Alodinia es el dolor producido por estímulos que habitualmente no son dolorosos
- c. La hiperalgesia es un dolor breve relacionado directamente con la aplicación del estímulo
- d. El dolor neuropático es infrecuente en oftalmología

2. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?

- a. El estesiómetro de gas de Belmonte permite estimular la sensibilidad mecánica, química y térmica
- b. La queratitis herpética y la diabetes mellitus son dos patologías que afectan la sensibilidad ocular
- c. La escala VF-14 está formada por dos dimensiones y se utiliza en los pacientes con cataratas
- d. La escala analógico-visual para el dolor también se puede utilizar para otros síntomas de la superficie ocular, como picor o frotamiento

3. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- a. Las terminaciones nerviosas de la córnea tienen modificaciones estructurales y su número es directamente proporcional a la sensibilidad corneal
- b. La densidad de terminales y fibras nerviosas de las córneas de personas ancianas es significativamente mayor que en individuos jóvenes y por eso tienen más sensibilidad

- c. La fotofobia podría ser un proceso de alodinia como consecuencia de la inflamación de los nociceptores polimodales
- d. En el ojo seco, la mayor actividad de los termorreceptores de frío, principalmente los de umbral alto, son los responsables de la sensación exagerada de sequedad ocular

4. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?

- a. La COX-1 es la inducible y se expresa en los tejidos inflamados, mientras que la COX-2 es constitutiva y se encuentra principalmente en el estómago
- b. Los glucocorticoides bloquean la COX y también aumentan las proteínas antiinflamatorias y la apoptosis de linfocitos T
- c. Los biomarcadores se pueden utilizar como predictores de respuestas a fármacos, detectores de patologías y para personalizar tratamientos
- d. La α -amilasa y la inmunoglobulina A secretora son posibles biomarcadores del dolor

5. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones corresponde a un profármaco?

- a. Es una molécula que en el tejido en el que debe actuar se convierte en fármaco activo
- b. Nepafenaco es un profármaco que se hidroliza en los tejidos intraoculares y de esta forma minimiza posibles efectos adversos
- c. Nepafenaco es un AINE indicado para pacientes diabéticos sometidos a cirugía de cataratas
- d. Todas las afirmaciones anteriores corresponden a un profármaco





XIII Reunión Anual del Grupo Español de Superficie Ocular y Córnea

Inervación, dolor y trofismo de la superficie ocular

6. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?

- a. El queratocono es un proceso inflamatorio de la córnea en el que se ha podido comprobar que existe una sensibilidad disminuida a la temperatura respecto al ojo sano
- b. En la disfunción lagrimal, la reducción de la sensibilidad corneal se asocia, entre otros, a mayor enfermedad conjuntiva corneal y mayor frecuencia de parpadeo
- c. Los estudios publicados en los que se ha medido la sensibilidad corneal en ojo seco son contradictorios, ya que en unos se ha observado aumento de la sensibilidad y en otros disminución
- d. Entre las características de las lágrimas artificiales se incluye que sean humectantes, lubricantes, mucoadhesivas y con período de retención largo

7. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- a. En la queratopatía neurotrófica no se hace investigación desde hace años debido a la dificultad de tratamiento de la enfermedad
- b. Entre los mecanismos de acción del NGF (*nerve growth factor*) destaca la estimulación directa de las *stem cells* y la activación de las metaloproteinasas
- c. El plasma rico en factores de crecimiento estimula la migración y proliferación tisular, aunque no ha mostrado ser eficaz en patologías como el ojo seco
- d. En su aplicación tópica para la reconstrucción de la superficie ocular, la membrana amniótica presenta la ventaja de ser muy estable

8. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- a. Las imágenes obtenidas con microscopía confocal permiten estudiar el daño nervioso de forma cualitativa y cuantitativa, así como monitorizar la respuesta al tratamiento
- b. Con la microscopía confocal se ha visto que, a mayor gravedad de la neuropatía diabética, más cortas son las fibras nerviosas corneales
- c. En la queratitis herpética existe disminución de la sensibilidad y densidad de las fibras nerviosas del ojo contralateral
- d. Todas las afirmaciones son correctas

9. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?

- a. En el síndrome de Wallenberg, se debe sospechar cuando un paciente con una queratosis unilateral neurotrófica refiere dolor ocular

- b. El tratamiento de la parálisis de Bell pasa por preservar la córnea para evitar el daño corneal y por la descompresión del nervio facial
- c. La causa más importante de la queratitis neurotrófica es el herpes, pudiendo afectar el V y VII par craneal y provocar, entre otros, lagoflato
- d. En el estadio II de la clasificación de Mackies para la queratitis neurotrófica, el tratamiento se puede realizar con cirugía o con la administración de toxina botulínica

10. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- a. En el estadio II de la distrofia de Fuchs, se observa daño epitelial y edema
- b. Tras una queratoplastia penetrante, la sensibilidad corneal se recupera rápidamente y alcanza los niveles preoperatorios
- c. La recuperación de la inervación con DSAEK y con DMEK es igual que cuando se utiliza la queratoplastia penetrante
- d. Todas las afirmaciones son falsas

11. Respecto al dolor sin tinción, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?

- a. También se conoce como queratoneuralgia por la intensidad del dolor, que es de tipo neuropático
- b. El diagnóstico se realizará porque los síntomas que refiere el paciente están desproporcionados respecto a los signos clínicos, aunque exista respuesta a los tratamientos de ojo seco convencional
- c. Algunos de los factores que afectarán al pronóstico son la cirugía LASIK con regeneración aberrante del nervio, la exposición a luz ultravioleta o un herpes localizado en el trigémino
- d. El tratamiento más eficaz es el suero autólogo y en algunos pacientes también es posible administrar antidepresivos tricíclicos

12. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- a. En el preoperatorio de cirugía LASIK, no se deben utilizar esteroides ni lágrimas artificiales
- b. En el posoperatorio de LASIK, si el paciente tiene una enfermedad autoinmune asociada, se debe tratar con AINE orales y antiinflamatorios esteroideos tópicos
- c. Existen estudios que indican que los bloqueos (retrobulbar y peribulbar) no son eficaces para paliar el dolor durante la cirugía de la catarata
- d. La ribointerferencia o RNAi es una nueva clase de fármacos que pueden tratar dianas intracelulares





13. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- a. El dolor corneal neuropático suele mejorar con colirio de suero autólogo o con lentes de contacto esclerales con anestésico
- b. La neuralgia corneal es una reparación nerviosa anómala que incluso puede aparecer años después de la intervención
- c. La aparición de un dolor neurálgico persistente en reborde orbitario externo superior, debido a lesión de la rama lagrimal del nervio oftálmico, es una alteración poco frecuente de la cirugía de cataratas
- d. Todas las afirmaciones son correctas

14. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- a. La radiofrecuencia es una técnica mínimamente invasiva que interrumpe la transmisión nociceptiva aplicando un campo electromagnético y calor al tejido nervioso, y se realiza habitualmente en las unidades de dolor
- b. En la córnea, cualquier lesión producirá un dolor neuropático, porque tiene muchas terminaciones nerviosas y será referido como hiperalgesia
- c. El tratamiento psiquiátrico puede mejorar en algunos casos los síntomas asociados a molestias oculares
- d. Todas las afirmaciones son ciertas

15. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones referidas a las cefaleas y migrañas es falsa?

- a. La cefalea en racimos se acompaña de inyección conjuntival intensa, lagrimeo y rinorrea
- b. La hemicránea continua es un dolor hemisferal con predominio periorbitario constante y con períodos de exacerbación
- c. En la migraña, el dolor es habitualmente bilateral y retroocular, y se extiende a la zona frontal del cráneo
- d. El aura visual de la migraña se inicia con destellos luminosos en el centro del campo visual, con fenómenos positivos y negativos

16. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- a. En las mujeres afectadas de fibromialgia, la afectación ocular puede presentarse como visión borrosa, dolor ocular y ojo seco
- b. Las mujeres que presentan simultáneamente dolores sistémicos, pélvicos y depresión tienen poca probabilidad de sufrir ojo seco

- c. La neuralgia posherpética está relacionada con la edad y con la gravedad de las lesiones dermatológicas del episodio agudo
- d. Los opioides débiles, como codeína y tramadol, son el tercer escalón del tratamiento del dolor posherpético y se inician con dosis bajas

17. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?

- a. La pérdida de sensibilidad observada en el *crosslinking* transepitelial dura una semana, mientras que el *crosslinking* con desepitelización puede durar tres meses
- b. El *crosslinking* detiene la evolución de la ectasia y destruye células, gérmenes y terminaciones nerviosas
- c. El dolor periocular de la uveítis anterior se debe, en parte, al espasmo del músculo ciliar, mientras que en la escleritis no hay dolor
- d. En la escleritis necrotizante se produce una destrucción de la esclera a través de las metaloproteinasas segregadas por los macrófagos

18. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?

- a. Ante una queratitis infecciosa refractaria a tratamiento y la persistencia de defectos epiteliales a pesar de un tratamiento agresivo, se debe sospechar queratopatía por abuso de anestésico tópico
- b. Un paciente con síndrome de párpado flácido referirá que duerme sobre el lado afectado y presentará conjuntivitis palpebral
- c. Las queratitis microulcerativas periféricas están causadas por una reacción a la toxina de los gérmenes que las provocan
- d. El tratamiento de la queratitis ulcerativa periférica a nivel tópico se hará con lubricantes, antibióticos e inmunosupresores, y a nivel sistémico, con corticoides, entre otros

19. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- a. En la degeneración marginal de Terrien, es posible observar neovasos superficiales y depósitos lipídicos
- b. La zona periférica de la córnea es más rica en IgM y complemento C1 que la zona central
- c. La úlcera de Mooren bilateral es más agresiva que la unilateral y el tratamiento precoz se debe realizar con inmunosupresores
- d. Todas las afirmaciones son correctas





XIII Reunión Anual del Grupo Español de Superficie Ocular y Córnea

Inervación, dolor y trofismo de la superficie ocular

20. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?

- a. La erosión corneal recidivante está producida por las distrofias epiteliales y subepiteliales, las que afectan a la membrana de Bowman y las estromales y endoteliales
- b. Algunas de las causas de dolor en ojo amaurótico son el glaucoma neovascular y los desprendimientos de retina extensos cronificados
- c. Para el tratamiento del dolor en ojo amaurótico, la primera opción es la evisceración, ya que las inyecciones retrobulbares de alcohol o de clorpromacina no son eficaces
- d. En la segunda fase de la queratitis por Acanthamoeba, se observa defecto epitelial persistente, anillos inmunes, uveítis e hipopiación

Por favor, escriba sus datos con letra clara y en mayúsculas.

NOMBRE _____ APELLIDOS _____

DIRECCIÓN _____ CÓDIGO POSTAL _____

POBLACIÓN _____ PROVINCIA _____

DNI _____ CENTRO DE TRABAJO _____

DIRECCIÓN DEL CENTRO _____ CÓDIGO POSTAL _____

POBLACIÓN _____ PROVINCIA _____

TELÉFONOS DE CONTACTO _____ E-MAIL _____

Firma del participante:

Participo en la XIII Reunión Anual del Grupo Español de Superficie Ocular y Córnea.
Inervación, dolor y trofismo de la superficie ocular
Fecha límite de recepción del test: 30 de junio de 2016

Como médico participante, me responsabilizo de que los datos incluidos en esta solicitud de participación son fidedignos.

En cumplimiento de lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal y en la normativa que la desarrolla, EUROMEDICE, EDICIONES MÉDICAS, S.L. le informa de que sus datos personales serán incorporados a un fichero de su propiedad cuya finalidad es la gestión del Test de evaluación del Programa «XIII Reunión Anual del Grupo Español de Superficie Ocular y Córnea».

Asimismo, le informamos de que puede ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición enviando un correo electrónico a la dirección euromedice@euromedice.net o por correo postal mediante un escrito dirigido a EUROMEDICE, EDICIONES MÉDICAS, S.L. Avda. dels Vents, 9-13, Escalera B, 2.º 1.ª - 08917 de Badalona (España).

Usted da su conformidad para recibir información sobre productos y servicios de dicha empresa y sus afiliadas. En caso de que NO desee recibir dicha información, marque por favor la siguiente casilla: .

Sus datos únicamente podrán ser comunicados al patrocinador del Programa «XIII Reunión Anual del Grupo Español de Superficie Ocular y Córnea», con el fin de informarle sobre cualquier tema relacionado con dicho Programa. En caso de que NO desee que facilitemos sus datos al patrocinador del Programa con la finalidad expuesta, marque por favor la siguiente casilla: .



NEVANAC 1 mg/ml colirio en suspensión

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO NEVANAC 1 mg/ml colirio en suspensión **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** 1 ml de suspensión contiene 1 mg de nepafenaco. Excipiente(s) con efecto conocido: Cada ml de suspensión contiene 0,05 mg de cloruro de benzalconio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Colirio en suspensión (colirio). Suspensión uniforme de color entre amarillo pálido o naranja claro con un pH aproximado de 7,4. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas** NEVANAC 1 mg/ml está indicado en adultos para: - Prevención y tratamiento del dolor de la inflamación postoperatorios asociados a cirugía de catarata. - Reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos (ver sección 5.1). **4.2. Posología y forma de administración** Posología Adultos, incluidos pacientes de edad avanzada Para la prevención y el tratamiento del dolor y de la inflamación, la dosis es de 1 gota de NEVANAC administrada 3 veces al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). Se debe empezar el día anterior a la cirugía de catarata, continuar durante el día de la cirugía y hasta los 21 días del periodo postoperatorio, según prescripción médica. Debe administrarse una gota adicional de 30 a 120 minutos antes de la cirugía. Para la reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos, la dosis es de 1 gota de NEVANAC administrada 3 veces al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). Se debe empezar el día anterior a la cirugía de catarata, continuar durante el día de la cirugía y hasta los 60 días del periodo postoperatorio, según prescripción médica. Debe administrarse una gota adicional de 30 a 120 minutos antes de la cirugía. **Poblaciones especiales Pacientes con insuficiencia hepática o renal** No se ha estudiado NEVANAC en pacientes con hepatopatías o insuficiencia renal. Después de su administración oftálmica, nepafenaco se elimina principalmente por biotransformación y la exposición sistémica es muy baja. No se requiere ajuste de dosis en estos pacientes. **Población pediátrica** No se ha establecido la seguridad y eficacia de NEVANAC en niños y adolescentes. No se dispone de datos. **Forma de administración** Vía oftálmica. Se debe indicar a los pacientes que agiten bien el frasco antes de utilizarlo. Después de quitar el tapón, se debe retirar el anillo del precinto de seguridad antes de utilizar este medicamento. Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar. Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Se debe indicar a los pacientes que mantengan el frasco bien cerrado cuando no se utilice. **4.3. Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipersensibilidad a otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Pacientes a los que el ácido salicílico u otros AINES provoquen ataques de migraña, urticaria o rinitis alérgica. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo** No se debe inyectar este medicamento. Se debe indicar a los pacientes que no ingieran NEVANAC. Se debe indicar a los pacientes que eviten la exposición a la luz solar durante el tratamiento con NEVANAC. Efectos oculares El uso de AINES oftálmicos puede causar queratitis. En algunos pacientes sensibles, el uso continuado de AINES oftálmicos puede provocar ruptura epitelial, adelgazamiento de la córnea, erosión corneal, úlcera corneal o perforación corneal (ver sección 4.8). Estos efectos pueden comprometer la visión. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con NEVANAC en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea. Los AINES oftálmicos pueden enlentecer o retrasar la cicatrización. También se sabe que los corticoides oftálmicos enlentecen o retrasan la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides oftálmicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización. Por lo que se recomienda precaución cuando se administre NEVANAC concomitantemente con corticosteroides, especialmente en pacientes con riesgo elevado de reacciones adversas corneales descritas a continuación. La experiencia postcomercialización con AINES oftálmicos indica que existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión en pacientes sometidos a intervenciones oculares complicadas, en los que presentan denervación corneal, defectos en el epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ej. síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o en los sometidos a repetidas intervenciones oculares en un corto periodo de tiempo. Por ello, los AINES oftálmicos deben usarse con precaución en estos pacientes. El uso prolongado de AINES oftálmicos puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas y su gravedad. Se ha notificado que la administración oftálmica de AINES asociada a cirugía ocular puede provocar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluyendo hipemas). NEVANAC se debe usar con precaución en pacientes en los que exista tendencia al sangrado o que estén recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. El uso de medicamentos antiinflamatorios por vía oftálmica puede enmascarar una infección ocular aguda y por otra parte los AINES no poseen propiedades antimicrobianas. En caso de infección ocular, su utilización conjunta con antifúngicos se debe realizar con precaución. **Lentos de contacto** No se recomienda el uso de lentes de contacto durante el periodo postoperatorio de cirugía de catarata. Por lo tanto, debe recomendarse a los pacientes que no lleven lentes de contacto a menos que esté claramente indicado por su médico. **Cloruro de benzalconio** NEVANAC contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular y que altera el color de las lentes de contacto blandas. En caso de que sea necesario utilizar lentes de contacto durante el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación y esperen 15 minutos antes de volver a colocarlas. Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por cloruro de benzalconio. Puesto que NEVANAC contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que utilicen este medicamento con frecuencia o durante un periodo prolongado. **Sensibilidad cruzada** Es posible que se produzca sensibilidad cruzada de nepafenaco con ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético y otros AINES. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** En estudios *in vitro* se ha observado un potencial muy bajo de interacciones con otros medicamentos e interacciones relacionadas con la unión a proteínas (ver sección 5.2). **Análogos de prostaglandina** Se dispone de datos muy limitados sobre el uso concomitante de análogos de prostaglandina y NEVANAC. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de ambos no se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos. El uso concomitante de esteroides y AINES oftálmicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización. El uso concomitante de NEVANAC y medicamentos que prolongan el tiempo de sangrado puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4). **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia** **Mujeres en edad fértil** No se debe utilizar NEVANAC en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Embarazo No hay datos adecuados relativos al uso de nepafenaco en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Debido a que después del tratamiento con NEVANAC la exposición sistémica en mujeres no embarazadas es insignificante, el riesgo durante el embarazo puede considerarse bajo. Sin embargo, como la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo embrional/fetal y/o al parto y/o al desarrollo postnatal. No se recomienda utilizar NEVANAC durante el embarazo. **Lactancia** Se desconoce si nepafenaco es excretado en la leche humana. Los estudios en animales muestran que nepafenaco se excreta en la leche de ratas. Sin embargo, dado que la exposición sistémica a nepafenaco en mujeres en periodo de lactancia es insignificante, no se espera que tenga efectos en los lactantes. NEVANAC puede administrarse durante la lactancia. **Fertilidad** No hay datos relativos al efecto de NEVANAC sobre la fertilidad humana. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de NEVANAC sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. La visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instalación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas** Resumen del perfil de seguridad En ensayos clínicos que incluyeron 2314 pacientes tratados con NEVANAC 1 mg/ml, las reacciones adversas más frecuentes fueron queratitis puntiforme, sensación de cuerpo extraño y costra en margen de párpado, que ocurrieron entre el 0,4% y 0,2% de los pacientes. Lista tabulada de reacciones adversas Las siguientes reacciones adversas se clasificaron de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se obtuvieron de ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Raras: hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Raras: mareo Frecuencia no conocida: cefalea
Trastornos oculares	Poco frecuentes: queratitis, queratitis puntiforme, defecto del epitelio corneal, sensación de cuerpo extraño en los ojos, costra en margen de párpado Raras: iritis, derrame corioide, depósitos corneales, dolor ocular, molestia ocular, blefaritis, prurito en el ojo, secreción ocular, conjuntivitis alérgica, lagrimeo aumentado, hiperemia de la conjuntiva. Frecuencia no conocida: perforación corneal, alteración de la cicatrización (córnea), opacidad corneal, cicatriz corneal, reducción de la agudeza visual, irritación ocular, hinchazón ocular, queratitis ulcerosa, adelgazamiento de la córnea, visión borrosa
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida: presión arterial aumentada
Trastornos gastrointestinales	Raras: náuseas Frecuencia no conocida: vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras: cutis laxa (dermatocalosis), dermatitis alérgica

Pacientes diabéticos En los dos ensayos clínicos que incluyeron 209 pacientes, se expusieron pacientes diabéticos al tratamiento con NEVANAC durante un periodo igual o superior a 60 días para la prevención del edema macular posterior a la cirugía de cataratas. La reacción adversa notificada con más frecuencia fue queratitis puntiforme que ocurrió en un 3% de los pacientes y se clasifica como frecuente dentro del intervalo de frecuencias. Las otras reacciones adversas notificadas fueron defecto del epitelio corneal y dermatitis alérgica que ocurrieron en un 1% y 0,5% de los pacientes, respectivamente y ambas reacciones adversas se clasifican como poco frecuentes dentro del intervalo de frecuencias. Descripción de reacciones adversas seleccionadas La experiencia en los ensayos clínicos con el uso prolongado de NEVANAC para la prevención del edema macular posterior a la cirugía de cataratas en pacientes diabéticos es limitada. En los pacientes diabéticos pueden ocurrir reacciones adversas oculares con mayor frecuencia a las observadas en la población general (ver sección 4.4). Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con NEVANAC en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal incluyendo perforación corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea (ver sección 4.4). De la experiencia postcomercialización con NEVANAC, se han identificado casos que notifican defectos o trastornos del epitelio corneal. La gravedad de estos casos varía desde efectos poco graves sobre la integridad epitelial del epitelio corneal a acontecimientos de mayor gravedad en los que se requieren intervenciones quirúrgicas y/o tratamiento médico para recuperar una visión clara. La experiencia postcomercialización con AINES oftálmicos indica que existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión en pacientes sometidos a intervenciones oculares complicadas, en los que presentan denervación corneal, defectos en el epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ej. síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o en los sometidos a repetidas intervenciones oculares en un corto periodo de tiempo. Cuando se receta nepafenaco a un paciente diabético después de cirugía de catarata para prevenir el edema macular, la existencia de algún factor de riesgo adicional debería llevar a una reevaluación de los riesgos y beneficios previstos y a una vigilancia del paciente más intensa. **Población pediátrica** No se ha establecido la seguridad y eficacia de NEVANAC en niños y adolescentes. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificar.aem.es>. **4.9 Sobre dosis** No son de esperar efectos tóxicos con el uso oftálmico del mismo, ni en el caso de ingestión accidental del contenido de un frasco. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1. Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, Antiinflamatorios no esteroideos, código ATC: S01BC10 Mecanismo de acción Nepafenaco es un profármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico. Después de su administración oftálmica, nepafenaco penetra a través de la córnea y es convertido por hidrolasas del tejido ocular en amfenaco, un medicamento antiinflamatorio no esteroideo. Amfenaco inhibe la acción de la prostaglandina H síntetasa (ciclooxigenasa), una enzima necesaria para la producción de prostaglandinas. **Farmacología secundaria** Se ha demostrado en conejos que el nepafenaco inhibe la ruptura de la barrera hematorretiniana y al mismo tiempo suprime la síntesis de la PGE₂. En un estudio *ex vivo* se observó que una única dosis oftálmica de nepafenaco inhibía la síntesis de prostaglandinas en el iris/cuerpo ciliar (85%-95%) y en la retina/coroides (55%) durante hasta 6 horas y 4 horas, respectivamente. **Efectos farmacodinámicos** La mayor parte de la hidrólisis tiene lugar en la retina/coroides seguido del iris/cuerpo ciliar y córnea, lo cual es consistente con el grado de tejido vascularizado. Los resultados de los ensayos clínicos indican que NEVANAC colirio no tiene ningún efecto significativo sobre la presión intraocular. **Eficacia y seguridad clínica Prevención y tratamiento del dolor y la inflamación postoperatorios asociados con la cirugía de catarata.** Se realizaron tres ensayos pivoteales para evaluar la eficacia y seguridad de NEVANAC administrado 3 veces al día, en comparación con vehículo y/o ketorolaco trometamol, para prevención y tratamiento del dolor y la inflamación postoperatorios en pacientes intervenidos de cirugía de catarata. En estos ensayos, la medicación en estudio se comenzó a administrar el día anterior a la intervención, continuó el día de la cirugía y durante hasta 2-4 semanas del periodo postoperatorio. Además, prácticamente todos los pacientes recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos, según la práctica clínica de los centros en los que se realizaban los ensayos clínicos. En dos ensayos doble ciego, randomizados y controlados con vehículo, los pacientes tratados con NEVANAC presentaron un grado de inflamación significativamente menor (áculas acuósas y flare) desde el inicio del periodo postoperatorio y hasta el final del tratamiento, con respecto a los tratados con vehículo. En un ensayo doble ciego, randomizado y controlado con tratamiento activo y vehículo, los pacientes tratados con NEVANAC presentaron un grado de inflamación significativamente menor que los tratados con vehículo. Adicionalmente, NEVANAC no fue inferior a ketorolaco 5 mg/ml en cuanto a la reducción de la inflamación y del dolor ocular y resultó un poco más agradable después de la instalación. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes en el grupo de NEVANAC notificó ausencia de dolor ocular después de la cirugía de catarata, en comparación con los del grupo al que se administró el vehículo. **Reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado con la cirugía de catarata en pacientes diabéticos.** Se realizaron cuatro estudios (dos en pacientes diabéticos y dos en pacientes no diabéticos) para evaluar la eficacia y seguridad de NEVANAC para la prevención de edema macular postoperatorio asociado con la cirugía de catarata. En estos estudios, el fármaco del estudio se inició el día antes de la cirugía, se continuó durante el día de la cirugía y hasta los 90 días siguientes del periodo postoperatorio. En 1 ensayo doble ciego, randomizado y controlado mediante vehículo, realizado en pacientes con retinopatía diabética, un porcentaje significativamente mayor de pacientes en el grupo que recibió vehículo desarrolló edema macular (16,7%) en comparación con los pacientes tratados con NEVANAC (3,2%). Un mayor porcentaje de pacientes tratados con vehículo experimentaron una reducción de la BCVA (agudeza visual mejor corregida) de más de 5 letras desde el día 7 al día 90 (o su retirada anticipada) (11,5%), en comparación con los pacientes tratados con Nepafenaco (5,6%). Más pacientes tratados con NEVANAC obtuvieron una mejora de 15 letras en BCVA en comparación con los pacientes que recibieron vehículo, el 56,8%, en comparación con el 41,9%, respectivamente, $p = 0,019$. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con NEVANAC en los diferentes grupos de la población pediátrica para prevención y tratamiento del dolor y de la inflamación postoperatorios asociados a cirugía de catarata y prevención del edema macular postoperatorio (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica). **5.2. Propiedades farmacocinéticas** **Absorción** Tras la administración oftálmica de NEVANAC colirio en ambos ojos, tres veces al día, se observaron concentraciones plasmáticas bajas pero cuantificables de nepafenaco y amfenaco en la mayoría de sujetos a las 2 y 3 horas después de la administración, respectivamente. Después de la administración oftálmica la C_{med} media plasmática en estado estacionario del nepafenaco y amfenaco fue de 0,310 ± 0,104 ng/ml y 0,422 ± 0,121 ng/ml, respectivamente. **Distribución** El amfenaco presenta una gran afinidad por la albúmina sérica. *In vitro*, el porcentaje de unión a albúmina de rata, albúmina humana y suero humano fue del 98,4%, 95,4% y 99,1%, respectivamente. Estudios en ratas han mostrado que sustancias relacionadas con la sustancia activa y marcadas radioactivamente se distribuyen ampliamente en el organismo tras la administración de dosis orales únicas y múltiples de ¹⁴C-nepafenaco. **Biotransformación** El nepafenaco experimenta una bioactivación relativamente rápida a amfenaco por las hidrolasas intraoculares. Posteriormente, el amfenaco es ampliamente metabolizado por dar lugar a metabolitos más polares lo que incluye hidroxilación del anillo aromático para dar lugar al conjugado con ácido glucurónico. Los análisis radiocromatográficos antes y después de la hidrólisis por β -glucuronidasa indicaron que todos los metabolitos estarían en forma de conjugados glucurónicos, a excepción del amfenaco. El amfenaco fue el metabolito mayoritario en plasma que representaba aproximadamente el 13% de la radioactividad total en plasma. El segundo metabolito plasmático más abundante fue identificado como 5-hidroxi nepafenaco y representaba aproximadamente el 9% de la radioactividad total en la C_{med}. **Interacciones con otros medicamentos:** Se ha observado *in vitro* que ni el nepafenaco ni el amfenaco inhiben ninguna de las actividades metabólicas del principal citocromo humano P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4) a concentraciones de hasta 300 ng/ml. Por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones que afecten al metabolismo, mediado por el CYP, de medicamentos administrados concomitantemente. También es improbable que se produzcan interacciones a consecuencia de la unión a proteínas. **Eliminación** Tras la administración oral de ¹⁴C-nepafenaco a voluntarios sanos, se observó que la excreción urinaria era la principal vía de eliminación de excreciones radioactivas, con aproximadamente un 85%, mientras que mediante excreción fecal se eliminó aproximadamente un 6% de la dosis. Nepafenaco y amfenaco no se pudieron cuantificar en la orina. Se determinaron las concentraciones en humor acuoso a los 15, 30, 45 y 60 minutos después de la administración de una dosis única de NEVANAC en 25 pacientes intervenidos de catarata. Las concentraciones máximas medias en humor acuoso se observaron al cabo de 1 hora (nepafenaco 177 ng/ml, amfenaco 44,8 ng/ml). Estos resultados indican una penetración corneal rápida. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad** Los datos de los estudios no clínicos muestran que no presenta riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad. Nepafenaco no ha sido evaluado en estudios carcinogénicos a largo plazo. En estudios de toxicidad para la reproducción realizados en ratas con nepafenaco, dosis tóxicas maternas ≥ 10 mg/kg se relacionaron con distocia, incremento de las pérdidas postimplantación, disminución del peso y del crecimiento fetal y reducción de la supervivencia fetal. En conejos hembra preñadas, una dosis materna de 30 mg/kg, que provocó leve toxicidad en las madres, mostró un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de malformaciones en las crías. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1. Lista de excipientes** Manitol (E421) Carbómero Cloruro de sodio Tiloxapol Edetato de disodio Cloruro de benzalconio Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para ajuste de pH) Agua purificada **6.2. Incompatibilidades** No procede. **6.3. Periodo de validez** 2 años. Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase. **6.4. Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 30°C. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5. Naturaleza y contenido del envase** Frasco redondo de 5 ml, de polietileno de baja densidad, con gotero dispensador y tapón de rosca blanco de polipropileno, que contiene 5 ml de suspensión. Envase que contiene 1 frasco. **6.6. Precauciones especiales de eliminación** Ninguna especial para su eliminación. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Alcon Laboratories (UK) Ltd, Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey, GU16 7SR Reino Unido **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/07/433/001 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 11 Diciembre 2007 Fecha de la última renovación: 11 Diciembre 2012 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 30 Marzo 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu> **OTROS DATOS** Condiciones de dispensación Medicamento sujeto a prescripción médica. **Condiciones de la prestación farmacéutica** Medicamento no reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **Presentación y PVP IVA** Envase con 5 ml, 26,54 €

NEVANAC® 3 mg/ml colirio en suspensión

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO NEVANAC 3 mg/ml colirio en suspensión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** 1 ml de suspensión contiene 3 mg de nepafenaco. **Excipiente(s) con efecto conocido:** Cada ml de suspensión contiene 0,05 mg de cloruro de benzalconio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Colirio en suspensión (colirio). Suspensión uniforme de color entre amarillo pálido y naranja oscuro, con un pH aproximado de 6,8. **4. DATOS CLÍNICOS** **4.1. Indicaciones terapéuticas** NEVANAC 3 mg/ml colirio en suspensión está indicado en adultos para: - Prevención y tratamiento del dolor y de la inflamación postoperatorios asociados a cirugía de catarata (ver sección 5.1). **4.2. Posología y forma de administración** **Posología Adultos, incluidos pacientes de edad avanzada** Para la prevención y el tratamiento del dolor y de la inflamación, la dosis es de 1 gota de NEVANAC administrada una vez al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). Se debe empezar el día anterior a la cirugía de catarata, continuar durante el día de la cirugía y hasta los 21 días del periodo postoperatorio, según prescripción médica. Debe administrarse una gota adicional de 30 a 120 minutos antes de la cirugía. En ensayos clínicos, se trataron pacientes hasta durante 21 días con NEVANAC 3 mg/ml colirio en suspensión (ver sección 5.1). La dosis diaria de NEVANAC 3 mg/ml colirio en suspensión proporciona la misma dosis diaria de nepafenaco que tres dosis diarias de NEVANAC 1 mg/ml colirio en suspensión. **Poblaciones especiales** **Pacientes con insuficiencia hepática o renal** No se ha estudiado NEVANAC en pacientes con hepatopatías o insuficiencia renal. Después de su administración oftálmica, nepafenaco se elimina principalmente por biotransformación y la exposición sistémica es muy baja. No se requiere ajuste de dosis en estos pacientes. **Población pediátrica** No se ha establecido la seguridad y eficacia de NEVANAC en niños y adolescentes. No se dispone de datos. **Forma de administración** Vía oftálmica. Se debe indicar a los pacientes que agiten bien el frasco antes de utilizarlo. Después de quitar el tapón, se debe retirar el anillo del precinto de seguridad si está presente y suelto antes de utilizar este medicamento. Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar. Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Se debe indicar a los pacientes que mantengan el frasco bien cerrado cuando no se utilice. **4.3. Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipersensibilidad a otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Pacientes a los que el ácido salicílico u otros AINES provoquen ataques de asma, urticaria o rinitis aguda. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo** No se debe inyectar este medicamento. Se debe indicar a los pacientes que no ingieran NEVANAC. Se debe indicar a los pacientes que eviten la exposición a la luz solar durante el tratamiento con NEVANAC. No se debe utilizar NEVANAC 3 mg/ml colirio en suspensión para la reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata debido a que no se ha estudiado la seguridad y eficacia de esta concentración para esta indicación. **Efectos oculares** El uso de AINES oftálmicos puede causar queratitis. En algunos pacientes sensibles, el uso continuado de AINES oftálmicos puede provocar ruptura epitelial, adelgazamiento de la córnea, erosión corneal, úlcera corneal o perforación corneal (ver sección 4.8). Estos efectos pueden comprometer la visión. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con NEVANAC en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea. Los AINES oftálmicos pueden enlentecer o retrasar la cicatrización. También se sabe que los corticoides oftálmicos enlentecen o retrasan la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides oftálmicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización. Por lo que se recomienda precaución cuando se administre NEVANAC concomitantemente con corticosteroides, especialmente en pacientes con riesgo elevado de reacciones adversas corneales descritas a continuación. La experiencia postcomercialización con AINES oftálmicos indica que existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión en pacientes sometidos a intervenciones oculares complicadas, en los que presentan denervación corneal, defectos en el epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ej. síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o en los sometidos a repetidas intervenciones oculares en un corto periodo de tiempo. Por ello, los AINES oftálmicos deben usarse con precaución en estos pacientes. El uso prolongado de AINES oftálmicos puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas y su gravedad. Se ha notificado que la administración oftálmica de AINES asociada a cirugía ocular puede provocar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluyendo hipemas). NEVANAC se debe usar con precaución en pacientes en los que exista tendencia al sangrado o que estén recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. El uso de medicamentos antiinflamatorios por vía oftálmica puede enmascarar una infección ocular aguda y por otra parte los AINES no poseen propiedades antimicrobianas. En caso de infección ocular, su utilización conjunta con antifélicos se debe realizar con precaución. **Lentes de contacto** No se recomienda el uso de lentes de contacto durante el periodo postoperatorio de cirugía de catarata. Por lo tanto, debe recomendarse a los pacientes que no lleven lentes de contacto a menos que esté claramente indicado por su médico. **Cloruro de benzalconio** NEVANAC contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular y que altera el color de las lentes de contacto blandas. En caso de que sea necesario utilizar lentes de contacto durante el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación y esperen 15 minutos antes de volver a colocarlas. Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por cloruro de benzalconio. Puesto que NEVANAC contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que utilicen este medicamento con frecuencia o durante un periodo prolongado. **Sensibilidad cruzada** Es posible que se produzca sensibilidad cruzada de nepafenaco con ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético y otros AINES. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** En estudios *in vitro* se ha observado un potencial muy bajo de interacciones con otros medicamentos e interacciones relacionadas con la unión a proteínas (ver sección 5.2). **Análogos de prostaglandina** Se dispone de datos muy limitados sobre el uso concomitante de análogos de prostaglandina y NEVANAC. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de ambos no se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos. El uso concomitante de esteroides y AINES oftálmicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización. El uso concomitante de NEVANAC y medicamentos que prolongan el tiempo de sangrado puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4). **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia** **Mujeres en edad fértil** No se debe utilizar NEVANAC en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. **Embarazo** No hay datos adecuados relativos al uso de nepafenaco en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Debido a que después del tratamiento con NEVANAC la exposición sistémica en mujeres no embarazadas es insignificante, el riesgo durante el embarazo puede considerarse bajo. Sin embargo, como la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo embrional/fetal y/o al parto y/o al desarrollo postnatal, no se recomienda utilizar NEVANAC durante el embarazo. **Lactancia** Se desconoce si nepafenaco es excretado en la leche humana. Los estudios en animales muestran que nepafenaco se excreta en la leche de ratas. Sin embargo, dado que la exposición sistémica a nepafenaco en mujeres en periodo de lactancia es insignificante, no se espera que tenga efectos en los lactantes. NEVANAC puede administrarse durante la lactancia. **Fertilidad** No hay datos relativos al efecto de NEVANAC sobre la fertilidad humana. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de NEVANAC sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. La visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instalación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas** **Resumen del perfil de seguridad** En ensayos clínicos que incluyeron más de 1300 pacientes tratados con NEVANAC 3 mg/ml colirio en suspensión, 3 pacientes (0,2%) presentaron 3 reacciones adversas (1 de cada, dolor ocular, queratitis puntiforme e hipersensibilidad). Un paciente (0,1%) interrumpió el tratamiento debido a una reacción adversa (hipersensibilidad), mientras que en estos mismos ensayos ninguno de los pacientes tratados con placebo lo interrumpieron a causa de una reacción adversa. Se observaron reacciones adversas adicionales con el uso de NEVANAC 1 mg/ml colirio en suspensión y también se pueden observar con el uso de NEVANAC 3 mg/ml colirio en suspensión. En ensayos clínicos que incluyeron 2314 pacientes tratados con NEVANAC 1 mg/ml colirio en suspensión, las reacciones adversas más frecuentes fueron queratitis puntiforme, sensación de cuerpo extraño y costra en margen de párpado, que ocurrieron entre el 0,4% y 0,2% de los pacientes. **Tabla de reacciones adversas** Las siguientes reacciones adversas se clasificaron de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se obtuvieron de ensayos clínicos o informes posteriores a la comercialización con NEVANAC 3 mg/ml colirio en suspensión y NEVANAC 1 mg/ml colirio en suspensión.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Raras: hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Raras: mareo Frecuencia no conocida: cefalea
Trastornos oculares	Poco frecuentes: queratitis, queratitis puntiforme, defecto del epitelio corneal, sensación de cuerpo extraño en los ojos, costra en margen de párpado Raras: iritis, derrame coroidal, depósitos corneales, dolor ocular, molestia ocular, blefaritis, prurito en el ojo, secreción ocular, conjuntivitis alérgica, lagrimeo aumentado, hiperemia de la conjuntiva Frecuencia no conocida: perforación corneal, alteración de la cicatrización (córnea), opacidad corneal, cicatriz corneal, reducción de la agudeza visual, irritación ocular, hinchazón ocular, queratitis ulcerosa, adelgazamiento de la córnea, visión borrosa
Trastornos vasculares	Poco frecuentes: hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Raras: náuseas Frecuencia no conocida: vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras: cutis laxa (dermatocaliasis), dermatitis alérgica
Exploraciones complementarias	Frecuencia no conocida: presión arterial aumentada

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con NEVANAC en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal incluyendo perforación corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea (ver sección 4.4). De la experiencia postcomercialización con NEVANAC 1 mg/ml colirio en suspensión, se han identificado casos que notifican defectos o trastornos del epitelio corneal. La gravedad de estos casos varía desde efectos poco graves sobre la integridad epitelial del epitelio corneal a acontecimientos de mayor gravedad en los que se requieren intervenciones quirúrgicas y/o tratamiento médico para recuperar una visión clara. La experiencia postcomercialización con AINES oftálmicos indica que existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión en pacientes sometidos a intervenciones oculares complicadas, en los que presentan denervación corneal, defectos en el epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ej. síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o en los sometidos a repetidas intervenciones oculares en un corto periodo de tiempo. **Población pediátrica** No se ha establecido la seguridad y eficacia de NEVANAC en niños y adolescentes. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobre dosis** No son de esperar efectos tóxicos con el uso oftálmico del mismo, ni en el caso de ingestión accidental del contenido de un frasco. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** **5.1. Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos. Antiinflamatorios no esteroideos, código ATC: S01BC10 Mecanismo de acción: Nepafenaco es un profármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico. Después de su administración oftálmica, nepafenaco penetra a través de la córnea y es convertido por hidrolasas del tejido ocular en amfenaco, un medicamento antiinflamatorio no esteroideo. Amfenaco inhibe la acción de la prostaglandina H sintetasa (ciclooxigenasa), una enzima necesaria para la producción de prostaglandinas. **Farmacología secundaria** Se ha demostrado en conejos que el nepafenaco inhibe la ruptura de la barrera hematorretiniana y al mismo tiempo suprime la síntesis de la PGE₂. En un estudio *ex vivo* se observó que una única dosis oftálmica de nepafenaco inhibía la síntesis de prostaglandinas en el iris/cuerpo ciliar (85%-95%) y en la retina/coroides (55%) durante hasta 6 horas y 4 horas, respectivamente. **Efectos farmacodinámicos** La mayor parte de la hidrólisis tiene lugar en la retina/coroides seguido del iris/cuerpo ciliar y córnea, lo cual es consistente con el grado de tejido vascularizado. Los resultados de los ensayos clínicos indican que NEVANAC 3 mg/ml colirio en suspensión no tiene ningún efecto significativo sobre la presión intraocular. **Eficacia y seguridad clínica** **Prevención y tratamiento del dolor y la inflamación postoperatorios asociados con la cirugía de catarata** La eficacia y seguridad de NEVANAC 3 mg/ml para la prevención y tratamiento del dolor y la inflamación postoperatorios asociados a cirugía de catarata se ha demostrado en dos ensayos clínicos enmascarados, doble ciego y controlados con placebo realizados en un total de 1351 pacientes. En estos ensayos, en que los pacientes recibieron tratamiento diario empezando el día anterior a la cirugía de catarata, continuaron el día de la cirugía y durante los primeros 14 días del periodo postoperatorio, NEVANAC 3 mg/ml colirio en suspensión demostró eficacia clínica superior en comparación con su vehículo en el tratamiento del dolor y la inflamación postoperatorios. Los pacientes tratados con NEVANAC fueron menos propensos a tener dolor ocular y signos apreciables de inflamación (células acuosas y flare) en el inicio del periodo postoperatorio y hasta el final de tratamiento, con respecto a los tratados con su vehículo. En los dos ensayos, NEVANAC resolvió la inflamación en el día 14 después de la operación en el 65% y 68% de los pacientes en comparación con el 25% y 35% de los pacientes con vehículo. En el grupo de NEVANAC los porcentajes de pacientes sin dolor fueron del 89% y 91% en comparación con el 40% y 50% de los pacientes con vehículo. Algunos pacientes recibieron NEVANAC 3 mg/ml colirio en suspensión hasta durante 21 días después de la operación. Sin embargo, no se determinó la eficacia tras el día 14 después de la operación. Adicionalmente, en uno de los dos ensayos clínicos, NEVANAC 3 mg/ml colirio en suspensión administrado una vez al día fue no inferior a NEVANAC 1 mg/ml colirio en suspensión administrado tres veces al día para la prevención y tratamiento del dolor y la inflamación postoperatorios después de la cirugía de catarata. Los porcentajes de resolución de la inflamación y de pacientes sin dolor fueron similares para ambos medicamentos en todas las evaluaciones postoperatorias. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con NEVANAC en los diferentes grupos de la población pediátrica para prevención y tratamiento del dolor y de la inflamación postoperatorios asociados a cirugía de catarata (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica). **5.2. Propiedades farmacocinéticas** **Absorción** Tras la administración de una gota de NEVANAC 3 mg/ml colirio en suspensión en ambos ojos, una vez al día durante cuatro días, se observaron concentraciones plasmáticas bajas pero cuantificables de nepafenaco y amfenaco en la mayoría de sujetos a las 2 y 3 horas después de la administración, respectivamente. Después de la administración oftálmica la C_{max} media plasmática en estado estacionario del nepafenaco y amfenaco fue de 0,847 ± 0,269 ng/ml y 1,13 ± 0,491 ng/ml, respectivamente. **Distribución** El amfenaco presenta una gran afinidad por la albúmina sérica. *In vitro*, el porcentaje de unión a albúmina de rata, albúmina humana y suero humano fue del 98,4%, 95,4% y 99,1%, respectivamente. Estudios en ratas han mostrado que sustancias relacionadas con la sustancia activa y marcadas radioactivamente se distribuyeron ampliamente en el organismo tras la administración de dosis orales únicas y múltiples de ¹⁴C-nepafenaco. **Biotransformación** El nepafenaco experimenta una bioactivación relativamente rápida a amfenaco por las hidrolasas intraoculares. Posteriormente, el amfenaco es ampliamente metabolizado para dar lugar a metabolitos más polares lo que incluye hidroxilación del anillo aromático para dar lugar al conjugado con ácido glucurónico. Los análisis radiocromatográficos antes y después de la hidrólisis por β-glucuronidasa indicaron que todos los metabolitos estaban en forma de conjugados glucurónicos, a excepción del amfenaco. El amfenaco fue el metabolito mayoritario en plasma que representaba aproximadamente el 13% de la radioactividad total en plasma. El segundo metabolito plasmático más abundante fue identificado como 5-hidroxi nepafenaco y representaba aproximadamente el 9% de la radioactividad total en la C_{max}. Interacciones con otros medicamentos: Se ha observado *in vitro* que ni el nepafenaco ni el amfenaco inhiben ninguna de las actividades metabólicas del principal citocromo humano P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4) a concentraciones de hasta 3000 ng/ml. Por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones que afecten al metabolismo, mediado por el CYP, de medicamentos administrados concomitantemente. También es improbable que se produzcan interacciones a consecuencia de la unión a proteínas. **Eliminación** Tras la administración oral de ¹⁴C-nepafenaco a voluntarios sanos, se observó que la excreción urinaria era la principal vía de eliminación de excreciones radioactivas, con aproximadamente un 85%, mientras que mediante excreción fecal se eliminó aproximadamente un 6% de la dosis. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad** Los datos de los estudios no clínicos muestran que no presenta riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetida y genotoxicidad. Nepafenaco no ha sido evaluado en estudios carcinogénicos a largo plazo. En estudios de toxicidad para la reproducción realizados en ratas con nepafenaco, dosis tóxicas maternas ≥ 10 mg/kg se relacionaron con distocia, incremento de las pérdidas postimplantación, disminución del peso y del crecimiento fetal y reducción de la supervivencia fetal. En conejos hembra preñadas, una dosis maternal de 30 mg/kg, que provocó leve toxicidad en las madres, mostró un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de malformaciones en las crías. **6. DATOS FARMACÉUTICOS** **6.1. Lista de excipientes** Ácido bórico Propilenglicol Carbómero Cloruro de sodio Polvo de guar Carmelosa sódica Edetato de disodio Cloruro de benzalconio Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para ajuste de pH) Agua purificada **6.2. Incompatibilidades** No procede. **6.3. Periodo de validez** 18 meses Desechar 4 semanas después de la primera apertura. **6.4. Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5. Naturaleza y contenido del envase** Frasco redondo u oval de polietileno de baja densidad, con gotero dispensador y tapón de rosca blanco de polipropileno, que contiene 3 ml de suspensión. Puede que el frasco se encuentre dentro de un envoltorio. Envase que contiene 1 frasco. **6.6. Precauciones especiales de eliminación** Ninguna especial para su eliminación. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Alcon Laboratories (UK) Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey, GU16 7SR Reino Unido **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/07/433/002 EU/1/07/433/003 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 03 Mayo 2013 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 30 Marzo 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu> **OTROS DATOS** **Condiciones de dispensación** Medicamento sujeto a prescripción médica. **Condiciones de la prestación farmacéutica** Medicamento no reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **Presentación y PVP IVA** Envase con 3 ml: 28,10 €

Fecha revisión material: Julio 2015

111509379120

Alcon

NUEVO

1
AL DÍA

Nevanac[®]

3 mg/ml
colirio en suspensión

**POTENCIA ANTIINFLAMATORIA
ALLÍ DONDE SE NECESITA**



Nevanac[®] 3 mg/ml es el primer AINE con una posología de 1 gota al día para el tratamiento de la inflamación y dolor post-cirugía de catarata.

Alcon[®]

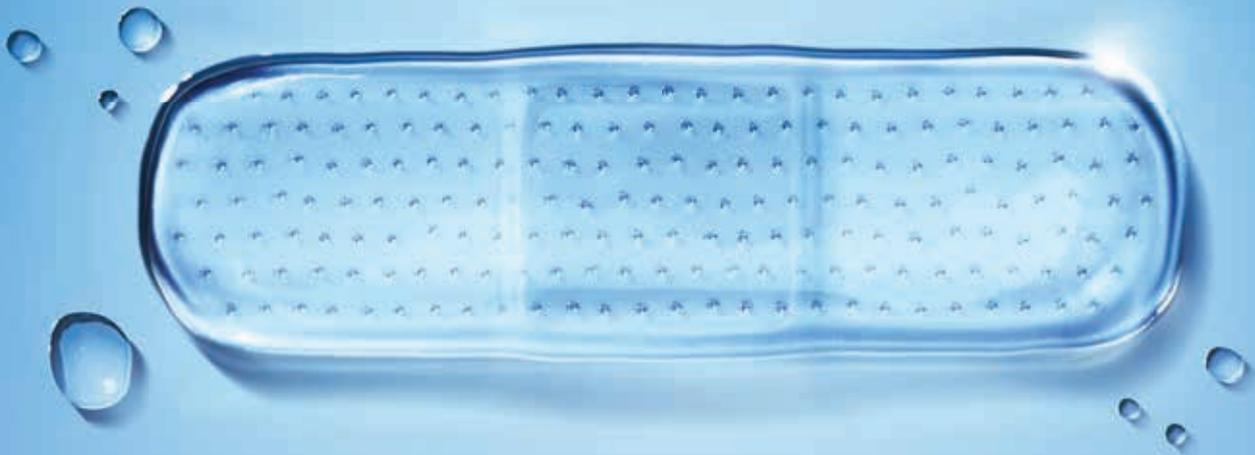
a Novartis company



Systane®

HIDRATACIÓN

GOTAS OFTÁLMICAS LUBRICANTES



AYUDA A RESTAURAR LA SUPERFICIE OCULAR CON PROTECCIÓN E HIDRATACIÓN AVANZADAS¹

NUEVO polímero dual Systane® Hidratación Gotas Oftálmicas Lubricantes actúa como un apósito que permite la restauración de las células dañadas de la superficie ocular, con prolongada protección y mayor hidratación que el hialuronato solo.¹



La combinación de **HP-Guar + ácido hialurónico (AH)** se une a las células dañadas del epitelio corneal y atrapan el agua promoviendo mayor hidratación y lubricación que el AH solo.¹



Alcon®
a Novartis company

Systane®
Familia de Productos



Protección de la Superficie Ocular

Referencias: 1. Ketelson H, Rangarajan R, Kraybill B. Effects of a dual polymer artificial tear solution on prolonged protection, recovery, and lubricity in an in vitro human corneal epithelial cell model. The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting; 2014; E-Abstract #3695/A0209.

Fecha de Revisión del Material: julio 2015. Systane® Hidratación, es un producto sanitario. El producto sanitario descrito en el material es conforme con la legislación vigente en materia de productos sanitarios. Este producto está contraindicado en personas alérgicas a cualquiera de sus componentes.