

*Martín A.*

*Conceptos actuales sobre inervación de la superficie ocular*



**Universidad de Valladolid**

FACULTAD DE CIENCIAS

# Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

## CONCEPTOS ACTUALES SOBRE INERVACIÓN DE LA SUPERFICIE OCULAR

Presentado por Antonio Martín Caballero

Tutelado por: Dra Yolanda Diebold Luque

Tipo de TFG:  Revisión  Investigación

En Valladolid a, 25 de mayo de 2016.

## ÍNDICE Y AGRADECIMIENTOS

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. JUSTIFICACIÓN.....	4
3. OBJETIVOS.....	4
4. METODOLOGÍA.....	4
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5
5.1 Conceptos generales sobre inervación de la superficie ocular.....	5
5.2 Avances de las técnicas de observación en la inervación corneal ....	6
5.3 Inervación corneal.....	7
5.3.1 Citoarquitectura de los nervios corneales.....	7
5.3.2 Topografía de la inervación corneal.....	10
5.3.3 Tipos de fibras nerviosas.....	11
5.4 Dolor corneal.....	13
5.4.1 Concepto general de dolor.....	13
5.4.2 Mecanismos del dolor en la inervación corneal.....	13
5.4.3 Diferenciación del dolor entre distintas patologías: Síndrome de Ojo Seco – Diabetes Mellitus.....	17
5.5 Discusión.....	18
6. CONCLUSIONES.....	19
7. REFERENCIAS.....	20

## Agradecimientos

Este Trabajo de Fin de Grado se lo quiero agradecer a mi tutora, la doctora Yolanda Diebold Luque, ya que sin su ayuda y conocimientos aportados a lo largo de todos estos meses no se habría elaborado este trabajo tan bonito del que he disfrutado haciéndolo.

## 1. Introducción

Cuando se habla de superficie ocular, se refiere a la parte más anterior del globo ocular que está en contacto directo con el medio ambiente. Al estar en contacto con el ambiente que nos rodea, una de las funciones más importantes es la protección del ojo. Para lograr esta función y el resto de ellas, los componentes que integran la superficie ocular deben actuar de manera coordinada bajo un exquisito sistema de regulación.

Estos componentes que integran la superficie ocular son cuatro, los cuales están conectados con el sistema nervioso central para poder realizar sus funciones armónicamente. Cada una de estas partes de la superficie ocular pertenece a lo que actualmente se conoce como unidad funcional lagrimal (UFL)<sup>1</sup>, y son:

- **Córnea:** dioptrio con mayor potencia del sistema visual (40 dioptrías aproximadamente). Realiza una función defensiva antibacteriana muy importante actuando como una barrera.
- **Conjuntiva:** mucosa delgada, flexible y translúcida que une los párpados con el globo ocular y funciona como un sistema de mantenimiento. Su principal función es actuar como una barrera protectora frente a sustancias inertes y agentes infecciosos. Contribuye, además, a la formación de la capa mucosa de la película lagrimal.
- **Limbo esclero-corneal:** Se trata de una zona de transición entre la córnea y la esclera. Es un área de la superficie ocular muy importante, ya que en ella se encuentran los nichos de células madre epiteliales y estromales de la córnea y se encarga de drenar el humor acuoso.
- **Película lagrimal:** es una capa fluida que cubre toda la superficie ocular que funciona como interfase entre el epitelio y el aire. Está conformada por un gel y una capa lipídica que lo recubre y evita que se evapore. Estas dos capas hacen posible el parpadeo sin fricción, ya que la lágrima actúa como un lubricante. También realiza una importante función de defensa antibacteriana.

La UFL es un concepto fisiopatológico actual en el que además de incluirse la superficie ocular, también se consideran parte de la misma a las glándulas lagrimales, tanto principal como accesoria, las glándulas de Meibomio y las células caliciformes y, además, el sistema de regulación neuro-hormonal. Cualquier daño a alguno de estos componentes puede afectar al resto, llegando a ser un riesgo para la córnea. Los impulsos nerviosos sensitivos recogidos por las terminaciones nerviosas de la UFL se integran en el sistema nervioso central, que son interpretados en función de las emociones de cada individuo, y se mandan impulsos nerviosos motores con distintas órdenes, entre ellas la de secreción de distintos componentes de la lágrima, para mantener la homeostasis de la UFL y proteger la transparencia corneal.

## **2. Justificación**

Debido a que la información de toda la inervación de la superficie ocular es un tema muy amplio, se ha decidido realizar una investigación bibliográfica centrada en la córnea, que es la estructura con mayor inervación sensitiva del cuerpo humano.

Los descubrimientos que se han realizado año tras año se han producido gracias al avance de las tecnologías y las técnicas de observación. Es por eso que hay que considerar que si no hay un avance en las tecnologías no se conocería todo lo que se sabe del organismo humano en general.

Como conceptos actuales, en el presente trabajo se han considerado los conocimientos sobre la inervación de la córnea del último siglo dando un mayor peso a los últimos veinte años y focalizándose en la estructura de la red que conforman los nervios, los tipos de fibras nerviosas que se han caracterizado y los tipos de estímulos que recogen, y en la sensación de dolor que se da en la córnea.

## **3. Objetivos**

- Realizar una investigación bibliográfica sobre el estado actual de los conocimientos de la inervación de la superficie ocular, centrándose en la inervación corneal.
- Analizar la importancia de la evolución de las técnicas de investigación a la hora de estudiar la inervación corneal.
- Presentar los conceptos más actuales sobre la estructura de la inervación corneal.
- Dar a conocer los conceptos actuales sobre el dolor corneal y su importancia fisiopatológica.

## **4. Metodología**

Para la realización de este Trabajo de Fin de Grado se han efectuado búsquedas bibliográficas sobre la inervación de la superficie ocular y corneal de los últimos veinte años en las siguientes bases de datos: Almena (Uva), Google académico, Scielo, PubMed, Wos, Fistera y Medline Plus.

Tras la recogida de información se ha realizado el presente trabajo con 23 artículos relevantes de los 27 totales.

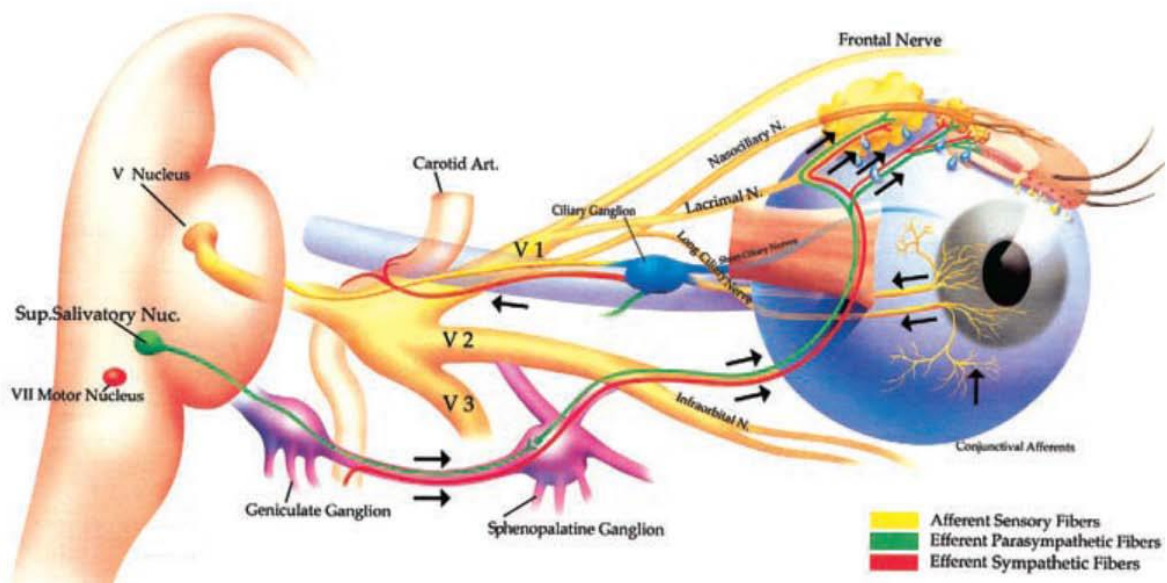
Las palabras clave empleadas fueron: *córnea, inervación, patología, nervio, fisiología, fisiopatología, superficie ocular, humano, neurotransmisor, revisión.*

*Key words: cornea, innervation, nerve/s, neurotransmitter, physiology, pathology, pathophysiology, human, review.*

## 5. Resultados y discusión

### 5.1 Conceptos generales sobre inervación de la superficie ocular

Todas las estructuras que conforman la superficie ocular tienen en común la vía nerviosa que las inerva. Cada una, en mayor o menor medida, está inervada por la rama oftálmica (V1) del nervio trigémino (V par craneal), tal y como se muestra en la figura 1.



**Figura. 1 – Tomada de la referencia 1.** Inervación de la superficie ocular desde el troncoencefalo hasta las terminaciones nerviosas de las vías sensoriales aferentes y las simpáticas y parasimpáticas eferentes.

Pflugfelder y colaboradores recopilaron en su libro de 2004 todos los recorridos nerviosos desde su origen en el troncoencefalo hasta sus terminaciones en cada una de las estructuras de la superficie ocular. Se observa que hay tres vías diferenciadas: las fibras nerviosas sensoriales, las fibras parasimpáticas y las fibras simpáticas. La primera vía es la vía aferente, que se encarga de mandar los estímulos recibidos por las distintas partes anteriores al sistema nervioso central. Esta vía nace en el núcleo del nervio trigémino, desde el cual se va desarrollando en tres ramas (oftálmica V1, maxilar V2 y mandibular V3). La rama que inerva sensitivamente la superficie del globo ocular es la oftálmica, la cual conforme va avanzando se divide en tres nervios distintos que llevan sus fibras nerviosas a distintas zonas. El nervio frontal inerva parte de la conjuntiva; el nervio lacrimal lleva sus fibras hasta las glándulas lagrimales y parte del párpado superior; y el nervio nasociliar, que a su vez se divide en otras tres ramas (rama ciliar larga, que inerva parte de la córnea; rama infratroclear, que inerva parte sensitiva de los párpados; y rama etmoidea). De estas tres ramas la más importante para este trabajo es la rama de los nervios ciliares largos, ya que inerva sensitivamente gran parte de la

córnea.

La vía parasimpática es la encargada de dar una respuesta involuntaria a los estímulos recibidos por la vía aferente (fibras sensoriales). Nace en el núcleo salivatorio superior y tiene un recorrido pasando por el ganglio geniculado y realiza sinapsis más adelante en el ganglio esfenopalatino. Desde esta sinapsis lleva fibras nerviosas hasta las glándulas lagrimales y el párpado superior. Por ello se puede decir que la producción de lágrima (el componente acuoso) y el parpadeo reflejo vienen determinados por esta vía.

Finalmente, la vía simpática inerva las mismas estructuras que la vía parasimpática (glándulas lagrimales y párpado superior). Nace en el núcleo motor del VII par craneal (nervio facial) y mantiene un recorrido hasta las estructuras de la superficie ocular parecido al de la vía parasimpática. Difiere en que no pasa por el ganglio geniculado ni hace sinapsis en el ganglio esfenopalatino.

Actualmente estas son las vías que se conoce que inervan las diferentes partes de la superficie ocular. Para llegar a este conocimiento se han realizado numerosos experimentos e investigaciones a lo largo del siglo pasado.

## **5.2 Avances de las técnicas de observación en la inervación corneal.**

A la hora de observar la inervación de la córnea, los avances tecnológicos de los últimos años se han incrementado su eficacia. Cuando no existía toda la metodología de laboratorio moderna, como por ejemplo los anticuerpos monoclonales, lo que los investigadores utilizaban eran diferentes tipos de tinciones que aplicaban en tejidos de córneas de cadáveres.

La primera vez que los nervios corneales fueron descritos fue gracias a Hoyer y la utilización de una tinción de cloruro de oro; más adelante fueron también descritos por Dogiel, utilizando azul de metileno, y por Ramón y Cajal con una tinción de cloruro de plata. Además de los diferentes tipos de tinciones utilizadas a lo largo de la historia, para poder observar los nervios corneales se precisaba de un microscopio<sup>2,3</sup>.

Con el avance de los años, los métodos de observación microscópica evolucionan hasta los encontrados hoy en día. Es en 1940 cuando se describe, por Goldman, el microscopio confocal con hendidura, pero no fue hasta 1957 cuando se inventó<sup>2,3</sup>. A partir de la invención de este tipo de microscopio se van incorporando mejoras y accesorios hasta los distintos tipos de microscopios confocales que se pueden encontrar hoy en día, que son el láser de barrido, de disco giratorio y de matriz programable. A pesar de su evolución, en todos rige el mismo principio para obtener imágenes de alta resolución y se diferencian los más modernos de los más antiguos en la alta resolución que poseen los actuales, ya que se han incorporado accesorios electrónicos con los que se pueden observar estructuras con una mayor calidad y detalle. Actualmente se pueden observar las córneas de individuos vivos mediante el microscopio confocal *in vivo*<sup>4</sup>, el cual permite la detección de la morfología de los nervios corneales, su densidad y su topografía. De esta forma se pueden establecer nuevas líneas de tratamiento de problemas focalizados o sistémicos<sup>4</sup>.

Gracias a los avances en las técnicas de laboratorio y al uso de

anticuerpos marcados, en las últimas décadas se aplican técnicas de inmunodetección, como la inmunohistoquímica o la inmunofluorescencia, para identificar moléculas presentes en los nervios corneales. En estas inmunodetecciones un anticuerpo comercial se une a un antígeno o molécula que se encuentran en todas las fibras nerviosas y se hace posible su localización y observación de los nervios al microscopio óptico o de fluorescencia, tanto *in vivo* como con córneas obtenidas de cadáveres. La realización de estos estudios con individuos vivos tiene la ventaja de que no se disminuye ni se deterioran los nervios del tejido a estudiar, al contrario que si se realiza con las córneas extraídas; sin embargo, el realizar estudios *in vivo* tiene la desventaja de no poder observar la totalidad de la córnea, debido al diámetro de los oculares del microscopio.

Una técnica ahora muy importante en investigación y que ha ayudado en gran medida al estudio de la inervación corneal es la estesiometría. Con esta prueba lo que se intenta es medir la sensibilidad de los nervios y qué tipo de estímulos desencadenan una respuesta de los mismos. En contraposición con las técnicas de observación, esta prueba se realiza con tejidos vivos en pacientes. Existen dos tipos de estesiómetros corneales: (1) de no contacto, por el que se dispara un chorro de aire que estimula los nervios corneales; (2) de Cochet-Bonnet que estimula la inervación corneal aplicando una presión directamente sobre la córnea de un hilo de nylon. El estesiómetro de no contacto es un avance respecto al de Cochet-Bonnet, ya que no es invasivo, no supone una amenaza a la hora de realizar las medidas necesarias tanto en clínica como en investigación, y posee un amplio rango de intensidades a la hora de aplicar los estímulos<sup>5,6</sup>.

### 5.3 Inervación corneal

La córnea es el órgano con mayor número de terminaciones nerviosas del organismo. La gran mayoría de la inervación que existe en la córnea es de fibras sensoriales, aunque también hay una pequeña proporción de fibras del sistema autónomo, tanto de la vía del sistema parasimpático como del simpático. La sensación corneal es un factor crucial para el mantenimiento de la integridad de la superficie ocular y su transparencia.

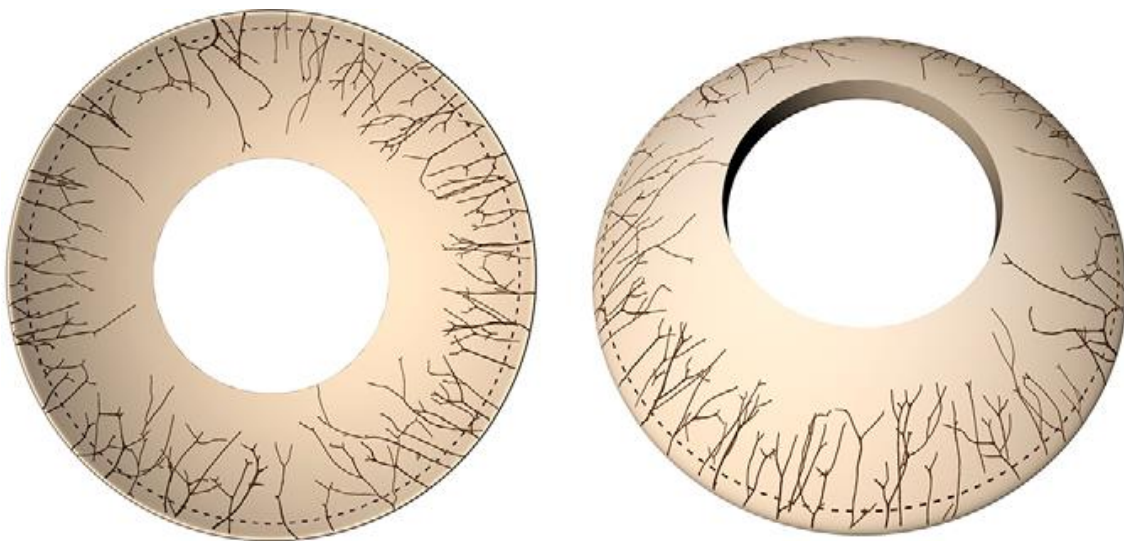
#### 5.3.1 Citoarquitectura de los nervios corneales

La citoarquitectura de los nervios corneales hace referencia a la organización estructural de los mismos. La organización de las fibras nerviosas en la córnea, así como su densidad de población son unas variables que se han intentado determinar a lo largo de los últimos años, ya que permiten, por ejemplo, saber en qué zona de la córnea hay que realizar el flap a la hora de hacer una operación de cirugía refractiva para dañar el menor número posible de terminaciones nerviosas<sup>7-9</sup>.

La córnea humana recibe la mayoría de su inervación sensitiva de los dos nervios ciliares largos, que entran a la zona posterior del globo ocular y cursan por el espacio supracoroideo hasta llegar a la córnea. Los haces nerviosos que entran en la periferia de la córnea lo hacen radialmente a lo largo

de todo el limbo y de forma paralela a la superficie corneal. Una vez que los nervios llegan al estroma corneal, tras atravesar el limbo pierden el perineuro que las rodea y parte de la mielina, fibras A-delta, o las vainas de mielina en su totalidad, fibras C; de esta forma los haces de fibras nerviosas que continúan por el estroma corneal solamente están rodeados por los cuerpos de las células de Schwann<sup>7-9</sup>. La pérdida de la totalidad de la mielina, o la gran mayoría de ella, es indispensable para mantener la transparencia de la córnea.

En la figura 2 se aprecia cómo nervios penetran el limbo, avanzan por el tercio inferior del estroma corneal y se dividen en ramas más pequeñas mientras que van avanzando oblicuamente hacia el estroma anterior y la zona central de la córnea. Algunas de las ramas conectan con las demás en el centro del estroma. Es decir, los nervios estromales entran a la córnea como si de árboles se trataran, dividiéndose en ramas más pequeñas que interactúan entre sí e incrementando su número.

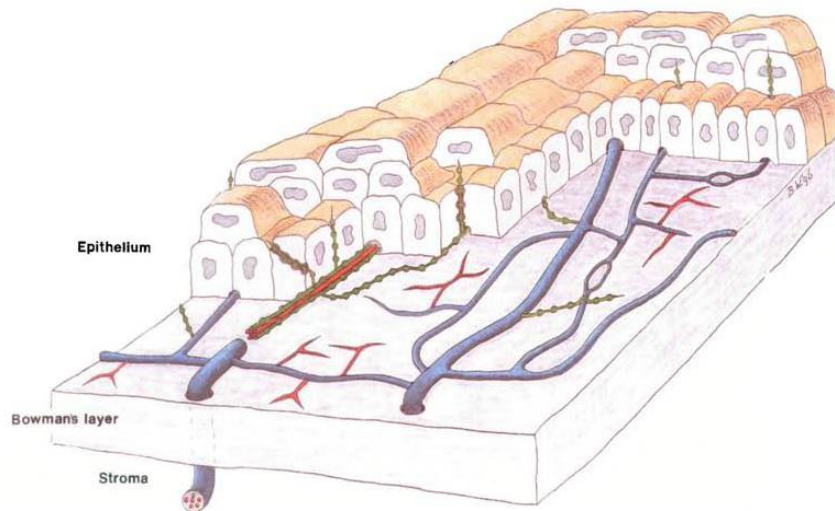


**Figura 2 – Tomada de la referencia 10.** Entrada de los nervios a través del limbo (línea discontinua).

Cuando llegan al estroma anterior y se encuentran con la capa de Bowman, se produce un giro de 90° de estos nervios y la capa de Bowman es atravesada hasta que llegan a la zona más basal del epitelio<sup>7-10</sup>. Esta acción se realiza a lo largo de toda la superficie corneal, tanto en la periferia como en el centro. Una vez que se atraviesa la capa de Bowman, los nervios dan otro giro de 90°, recuperando así la dirección paralela a la superficie y siguiendo su camino entre la capa de Bowman y la capa de células basales. De este modo, se forma una malla de haces nerviosos y fibras nerviosas aisladas en la zona más basal del epitelio corneal denominado plexo nervioso subbasal.

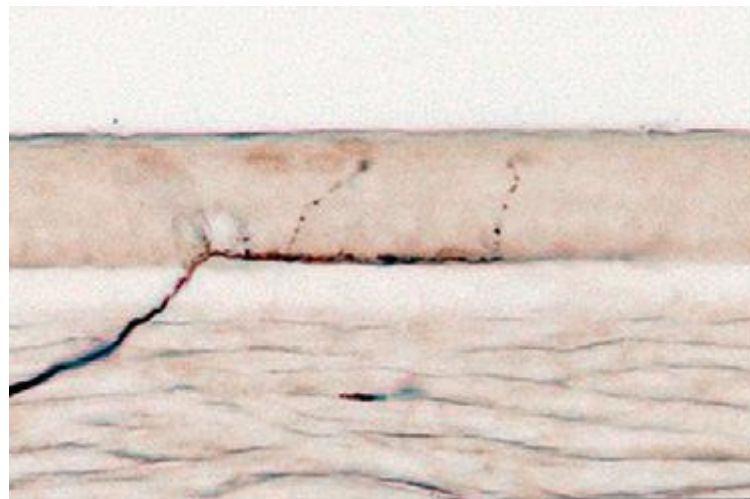
Los grandes haces de fibras nerviosas que llegan al plexo consisten en dos tipos de fibras: fibras lisas y fibras granuladas (formando una especie de cuentas de collar). De los principales haces nerviosos, las fibras granuladas se bifurcan y continúan su camino, y en algunos lugares de la malla nerviosa subbasal estas fibras granuladas corren en dirección superior, tras girar 90°, hacia las células más superficiales del epitelio; mientras que los haces de fibras lisas se empalman unos con otros y se van bifurcando gradualmente formando haces más pequeños<sup>7-10</sup>.





**Figura 3 - Tomada de la referencia 7.** Esquema de la distribución de los haces de fibras corneales una vez que se atraviesa la capa de Bowman en tres dimensiones.

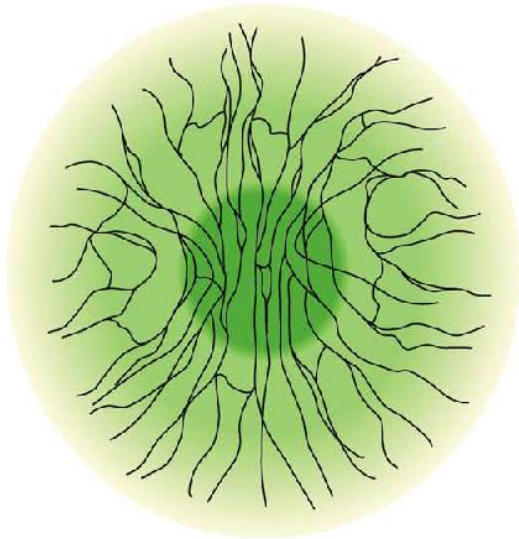
La figura 3 presenta en azul los haces nerviosos que se pueden anastomosar con otros iguales y de los cuales bifurcan fibras lisas (en rojo) y las fibras granuladas (en verde). Se aprecia el giro que dan estas últimas fibras hacia las capas de células más superficiales del epitelio, donde suelen terminar. En la figura 4 se observa el recorrido del esquema de la figura anterior, pero en un corte transversal de una córnea.



**Figura 4 - Tomada de la referencia 10.** Recorrido real de una fibra nerviosa. Se aprecia el paso a través de la capa de Bowman, el plexo subbasal y el avance de las fibras hacia las células epiteliales más superficiales.

Las últimas investigaciones<sup>2</sup> han demostrado que existen dos vías de redes nerviosas corneales: (1) la red nerviosa limbar superficial, que aporta los nervios al área más cercana al limbo y a la mayoría de la periferia corneal; y (2)

la red nerviosa estromal, que aporta las ramas nerviosas al epitelio central. En la zona central de la córnea los grandes haces nerviosos se extienden hasta la periferia, y así conforman el esqueleto nervioso de la córnea. Las ramas que se bifurcan de los haces conectan con los demás, construyendo así la red nerviosa epitelial<sup>6</sup>.



Anteriormente se ha hablado de la orientación en la que los haces nerviosos penetran en la córnea y su dirección. A medida que los nervios se acercan al ápex corneal, van adquiriendo una orientación vertical, dirección 6-12, aunque también puede haber algunas ramas nerviosas que tengan preferencia por otra orientación: 7-1, 5-11, 2-8, 4-10 y 9-3, pero siempre predominando una orientación vertical en el ápex<sup>3</sup>. Tal y como se muestra en la figura 5.

**Figura 5 – Tomada de la referencia 3.**  
Orientación de las fibras nerviosas a medida que llegan al ápex corneal.

### 5.3.2 Topografía de la inervación corneal

No ha sido hasta hace pocos años que se pudo revelar la topografía de la totalidad de los nervios corneales debido a que no existían los medios y métodos adecuados. En la topografía no se encuentran diferencias en cuanto a la densidad de nervios epiteliales se refiere si se comparan las córneas de individuos masculinos y femeninos, por lo que el género no influye en la densidad de terminaciones nerviosas de la población<sup>3</sup>. Sin embargo, se encontró que las córneas de individuos mayores de 70 años presentaban una disminución de la densidad de fibras nerviosas epiteliales en el ápex corneal. Por lo tanto, la topografía corneal no se ve afectada por el género de las personas, pero sí influye la edad de las mismas, sobre todo si sobrepasa la octava década de vida<sup>2</sup>.

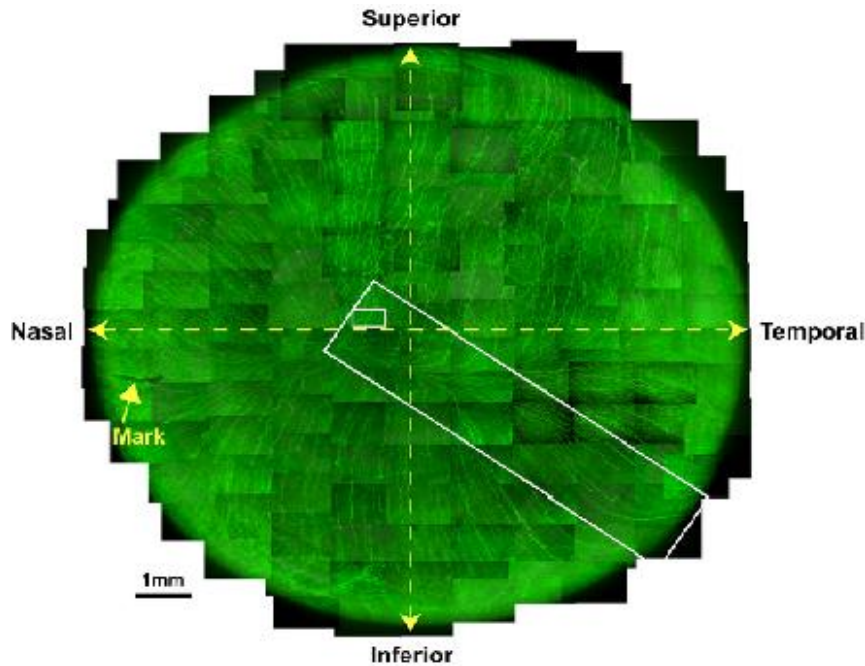


Figura 6 – Tomada de la referencia 2. Topografía de los nervios corneales.

Otro dato importante a la hora de estudiar la topografía de la inervación de a córnea es si hay la misma densidad de nervios en los cuatro cuadrantes. Como ya se ha dicho antes, hasta hace pocos años no se pudo establecer la topografía total de la córnea, por lo que ha sido reciente el descubrimiento de una misma densidad de fibras en todos los cuadrantes, y con una distribución muy similar, como se muestra en la figura 6. Este dato tiene su especial relevancia en la clínica por el gran número de casos que se registran actualmente de cirugía refractiva que desembocan en la afectación de los nervios<sup>2,3,9</sup>. Algunos investigadores consideran que es causado por la realización del flap en el sitio equivocado. Por este motivo es importante confirmar que no hay diferencias relevantes entre los cuatro cuadrantes, ya que, conociendo esto, la posición del flap sería algo irrelevante a la hora de realizar la cirugía.

### 5.3.3 Tipos de fibras nerviosas

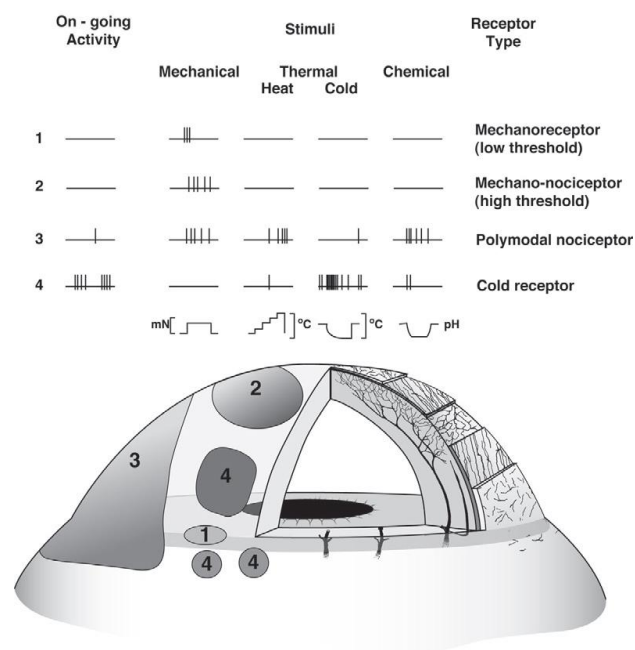
Los tipos de fibras nerviosas que llegan del ganglio trigeminal a la córnea se pueden identificar de diferentes maneras. La primera de ellas sería prestando atención a la morfología de las fibras nerviosas. El aspecto que presentan es muy sencillo, se pueden establecer dos tipos de fibras nerviosas<sup>11</sup>: (1) fibras Adelta, las cuales son fibras que presentan una fina capa de mielina rodeándolas y con un diámetro y longitud mayores; (2) fibras C, que pierden toda la mielina al llegar a la córnea y poseen un diámetro y una longitud menores.

Sin embargo, a pesar de la homogeneidad que parecen tener morfológicamente, su composición química y sus propiedades electrofisiológicas son muy heterogéneas. Muchas neuronas pueden contener neuropéptidos, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o la sustancia P, que son los más abundantes, y también poseen un

gran número de proteínas que actúan como neurotransmisores, neuromoduladores, citoquinas y factores de crecimiento, así como canales iónicos que regulan la excitabilidad neuronal<sup>11,12</sup>. Las propiedades de transducción también difieren de una fibra nerviosa a otra, dependiendo del número y tipo de proteínas que posea cada tipo de fibra. Debido a ello, la mejor manera para clasificar a las fibras nerviosas de la córnea es mediante el tipo de estímulo por el que se activan. De este modo existen tres tipos de fibras<sup>11-13</sup>:

- Fibras que se activan con fuerzas mecánicas. Representan alrededor del 15% de los nervios corneales y son en su totalidad fibras del tipo Adelta. Los umbrales por los que se activan los mecano-nociceptores de estas fibras son más bajos si se los compara con los de la piel. Estos mecano-nociceptores tienen una gran capacidad de adaptación.
- Fibras nociceptoras que poseen nociceptores polimodales, representan el 70 % de las fibras corneales y se activan con daños mecánicos o temperaturas extremas, elementos irritantes químicos y muchos mediadores químicos endógenos que se liberan por un daño corneal o la liberación de células inflamatorias. La mayoría de estas fibras son fibras C, pero existe también una minoría de fibras Adelta.
- El tercer tipo de fibras nerviosas son receptores sensitivos del frío y son un 10-15% del total de las fibras nerviosas corneales. Sus terminaciones son tanto fibras Adelta como fibras C que mandan descargas espontáneamente, pero aumentan su cantidad cuando la temperatura de la superficie ocular disminuye. Los tres tipos de fibras, los estímulos con los que se activan y los lugares corneales en los que predominan.

Los tres tipos de fibras, su distribución y los estímulos que las activan se muestran en la figura 7.



**Figura 7 - Tomada de la referencia 11.** Tipos de sensaciones que recogen las fibras nerviosas.

## **5.4 Dolor corneal**

### **5.4.1 Concepto general de dolor**

Cuando se habla de dolor, cualquier individuo lo definiría como una sensación desagradable que en algunas ocasiones es casi insoportable. Pero a pesar de ello, el dolor es un mecanismo sensorial complejo esencial para la supervivencia de los seres vivos. Cuando se daña un tejido, se desencadena un proceso de protección contra la amenaza, por la cual se da una reacción refleja y acciones anticipadoras contra el estímulo que pueden disminuir el daño. El término nocicepción se refiere al proceso sensorial que se desencadena, y el término dolor a la percepción de un sentimiento o sensación que las personas lo llaman dolor y lo describen como irritación, picor, quemazón, escozor, molestia.

Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres amielínicas y no especializadas que convierten unos determinados estímulos en impulsos nerviosos y son mandados al cerebro, el cual los interpreta produciendo la sensación de dolor. Los receptores de la nocicepción en condiciones normales no mandan información al cerebro. Cuando hay lesiones en la piel los nociceptores se activan, pero no porque sea un acto instantáneo, sino porque el tejido está dañado, y al estar dañado los receptores siguen mandando información.

Existen dos tipos de dolor y cada uno tiene una vía diferente: (1) dolor agudo, cuyos receptores se activan instantáneamente, ya que tienen mielina (fibras Adelta); (2) dolor lento, cuyos receptores se activan con los días, ya que sus fibras no tienen mielina (fibras C). La activación de los nociceptores se modula por un número de sustancias químicas (potasio, serotonina, bradiquinina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos y sustancia P) que se producen o liberan cuando se produce un daño celular. Estos mediadores influyen en el grado de actividad nerviosa y, además, la intensidad de la sensación de dolor.

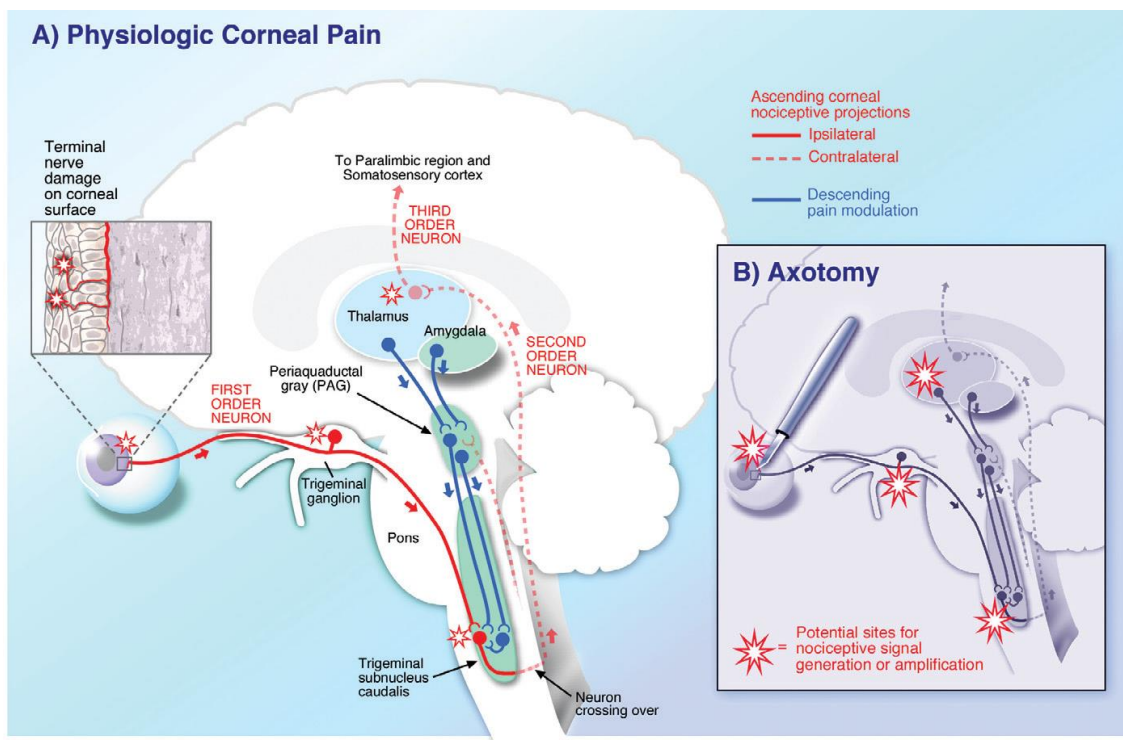
El dolor también se puede deber a una activación de la nocicepción en el sistema nervioso sin que se haya producido una estimulación adecuada de las terminaciones nerviosas. Cuando se da esta condición, no se trata de un dolor fisiológico, sino que se trata de un dolor neurogénico o neuropático<sup>14</sup>. La Asociación Internacional del Estudio del Dolor (IASP) definió este tipo como “dolor iniciado o causado por una disfunción o lesión primaria en el sistema nervioso”<sup>15</sup>. Para caracterizar el grado de este tipo de dolor se han intentado establecer unos criterios: el primero es conocer la distribución del dolor, el segundo es establecer una relación entre la historia del paciente con el primer criterio, el tercero es confiar en la realización de un examen clínico con signos neurológicos (ya sean signos sensoriales negativos o positivos), y el cuarto criterio es la realización de pruebas diagnósticas por la presencia de un problema relevante que afecte al sistema somatosensorial. La correlación de estos criterios indica la graduación de dolor neurogénico del paciente.

### **5.4.2 Mecanismos del dolor en la inervación corneal**

La córnea presenta una gran protección gracias a su alta densidad de terminaciones nerviosas nociceptoras, una cantidad entre 25-40 veces mayor que la pulpa dental y entre 300 y 600 mayor que la piel. Los nociceptores

corneales se localizan a lo largo de los axones de todas las terminaciones nerviosas, tanto fibras C como Adelta, correspondientes al plexo nervioso subasal. Los nociceptores son muy selectivos, ya que sólo responden a estímulos nocivos con unos umbrales muy altos, tanto que la nocicepción no interfiere con las actividades normales. El dolor fisiológico es proporcional al estímulo, se localiza en el área y rápidamente se disipa cuando el estímulo desaparece. La nocicepción es un mecanismo de alarma que al desencadenarse domina el conocimiento de los individuos y requiere de una inmediata atención<sup>15,16</sup>.

El dolor fisiológico comienza en los nociceptores activando los canales de iones voltaje-dependientes, de los cuales el más importante es el de sodio. Un estímulo nocivo despolariza las membranas celulares y se genera un potencial que, si es adecuado, provocará trenes de potenciales de acción. Estos picos de acción se conducen por los axones de las neuronas de primer orden que sinaptan con las neuronas de segundo orden (subnúcleo caudal del trigémino). Los axones de segundo orden se decusan en el camino hacia el tálamo y desde aquí las señales se realizan por una neurona de tercer orden hacia el centro supraespinal, donde los aspectos sensoriales y discriminativos del dolor son codificados, y a estructuras paralímbicas que procesan las respuestas de alto orden<sup>16</sup>. El camino nervioso del dolor fisiológico se muestra en la figura 8.



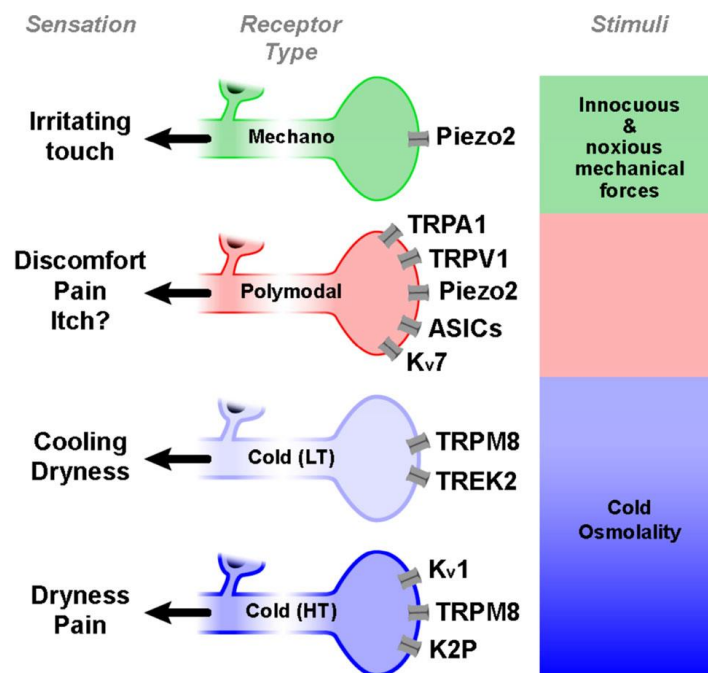
**Figura 8 – Tomada de la referencia 16.** Esquema del recorrido nervioso que se produce desde la córnea hasta el sistema nervioso central cuando se produce un estímulo doloroso.

El dolor ocular es una sensación muy desagradable para el ser humano en el que participan experiencias emocionales, discriminaciones sensoriales y componentes cognitivos y conductuales. Todas estas experiencias que participan en el dolor corneal están interconectadas por los nervios periféricos y centrales del sistema nervioso central. El dolor fisiológico se da por la

estimulación de los axones sensoriales del ganglio trigémino especializados para la nocicepción, los cuales tienen unas características funcionales muy heterogéneas. Por un lado, están los mecano-nociceptores que se activan solo con estímulos mecánicos; por otro lado, están los nociceptores polimodales que se activan con estímulos de calor, elementos irritantes exógenos y mediadores inflamatorios; y finalmente se encuentran los receptores del frío que detectan los cambios moderados de temperatura<sup>17</sup>.

La sensibilidad de cada uno de los nociceptores viene determinada por el tipo de canales iónicos que presenta cada uno. Para la transducción de las fuerzas mecánicas se encuentra el canal Piezo2, que se ha identificado en mecanorreceptores neuronales somáticos con un umbral bajo; el calor es transducido por el canal TRPV1, presente en las neuronas que contienen neuropéptidos, y el cual es el principal blanco para varios de los mediadores inflamatorios; las neuronas que no tienen péptidos presentan el canal TRPA1, que se activa por procesos químicos irritantes exógenos, para la transducción del frío extremo y por algunos agentes endógenos; y finalmente, el canal TRPM8 se activa cuando la temperatura disminuye<sup>17,18</sup> y es detectado por las fibras termorreceptoras. Este último canal se ve influenciado por los cambios discretos de osmolaridad.

En segundo plano se encuentran los canales de potasio, que permanecen abiertos con la temperatura basal y funcionan también como un canal termosensor que se cierra cuando hay una temperatura menor. De este modo se provoca una despolarización y se genera un impulso nervioso que hace aumentar la temperatura de los termorreceptores del frío. Además de canales de potasio, existen también canales dependientes de sodio y de calcio, y otro tipo de canales que para que se activen dependen de un ligando. Todos los tipos de canales que se han comentado se aprecian en la figura 9.



**Figura 9 – Tomada de la referencia 17.** Tipos de canales y receptores para distintos estímulos.

El dolor más intenso se transmite por los mecano-nociceptores, mientras que los nociceptores polimodales transmiten la quemazón y el escozor, y la sensación de sequedad en el ojo se da principalmente por los receptores del frío. Cuando se produce una inflamación local en el ojo, los mediadores que se liberan por este proceso hacen aumentar la excitabilidad de los nociceptores polimodales, produciendo así una mayor sensibilización y aumentando la sensación de dolor.

Las terminaciones nerviosas que inervan el ojo son axones de neuronas que pertenecen al ganglio trigémino. Éstos presentan en sus cuerpos celulares canales iónicos de transducción de proteínas que se transportan a las terminaciones nerviosas. Estos canales se abren cuando se estimulan con algún tipo de energía. Así se produce la despolarización y una descarga de impulsos nerviosos que transmite la información sensorial al cerebro. La sensibilidad específica de cada tipo de neurona hacia un cambio de energía físico o químico, se determina a nivel molecular por las expresiones en cada clase de neurona del ganglio trigémino de los distintos canales de transducción de proteínas.

Las patologías de la superficie ocular traen consigo, normalmente, dolor y disconfort. Algunas patologías llegan a tener un dolor demasiado intenso como las endoftalmitis. Tanto el dolor como el disconfort que se produce en las anomalías superficiales son una respuesta a la combinación de inflamación y un daño nervioso, que confluyen y varía su grado en cada tipo de anomalía. En consecuencia, las alteraciones en la citoarquitectura y la armadura molecular de los nervios sensoriales periféricos, el ganglio trigeminal y las conexiones sinápticas de las proyecciones cerebrales, son diferentes, dependiendo del tipo de afectación de la superficie ocular se padezca, tal como aparece en la figura 10.

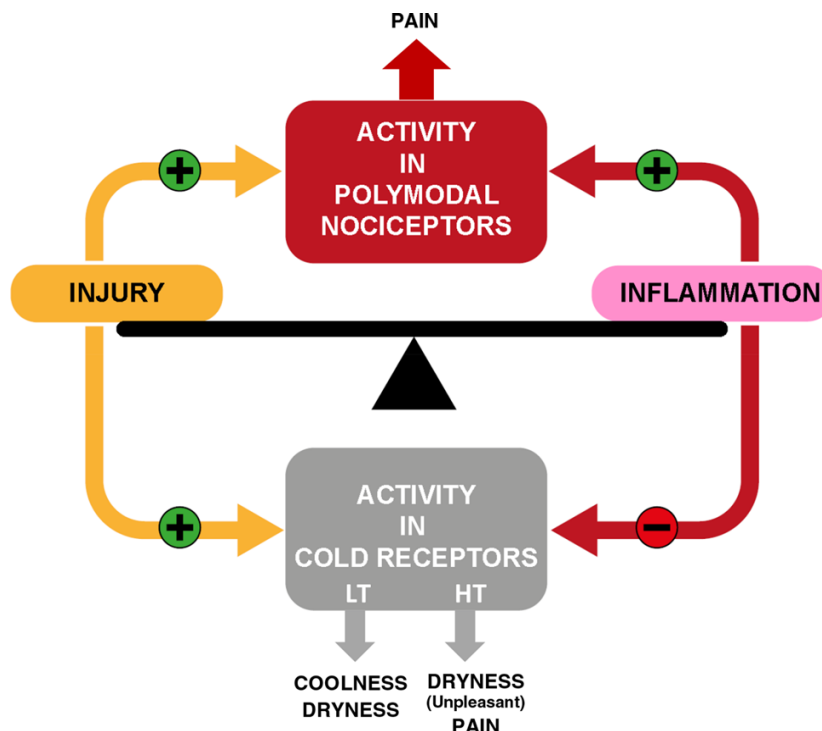


Figura 10 – Tomada de la referencia 17. Activación de unos nociceptores u otros según la relación entre inflamación y daño producida en la superficie corneal.



Cada patología tiene un grado diferente de inflamación y de daño corneal, por lo que, dependiendo de la cantidad de uno y del otro, se activarán una mayor cantidad de nociceptores polimodales que manden un tipo de información al cerebro, o una mayor cantidad de receptores térmicos que manden otro tipo de información al cerebro. El cerebro responderá con un tipo de respuesta diferente a cada tipo de afectación según el grado de inflamación y de daño adquirido.

Se han encontrado dos formas por las que se puede producir el dolor neurogénico en la córnea<sup>19</sup>:

- El primero por una actividad ectópica tras un daño en los nervios corneales, que puede provocar dolor crónico e indefinido, a pesar de haberse curado el daño primero que lo provocó. Las córneas que tienen este tipo de actividad están en continua regeneración neuronal. El paso del dolor fisiológico del principio hasta llegar a tener dolor neurogénico puede ocurrir en un periodo corto de tiempo tras haber sufrido alguna complicación nociva.
- El segundo se puede producir por cambios en la plasticidad neuronal de la corteza somatosensorial y estructuras adyacentes, y en la rama del trigémino y el tálamo, debido a un dolor ectópico prologado que desencadena una cascada de cambios anatómicos, celulares y moleculares. Los cambios en estas estructuras hacen que se genere una continua señal eferente de dolor, aun sin haber ninguna señal aferente.

#### **5.4.3 Diferenciación del dolor entre distintas patologías: Síndrome de Ojo Seco – Diabetes Mellitus.**

El síndrome de ojo seco es una enfermedad multifactorial de la UFL que puede dañar la superficie ocular gravemente. Provoca un gran dolor a los pacientes y se asocia con una excesiva evaporación de la lágrima. El ojo seco aumenta sus síntomas de dolor por los factores ambientales que hacen aumentar la evaporación lagrimal, ya que hay una mayor sensibilidad de los receptores. Junto a los mecanismos asociados al dolor neurogénico, se ha mostrado que los nociceptores corneales que se ven afectados por la evaporación de la lágrima juegan un papel importante en la sensación crónica de ojo seco<sup>20</sup>.

Se sabe que los individuos con síndrome de ojo seco tienen una sensibilidad alterada, y los que muestran síntomas de dolor o disconfort poseen umbrales de dolor y térmicos más bajos, y una menor tolerancia a estímulos dolorosos<sup>21</sup>.

Existe una hipersensibilidad en los nervios de los pacientes con ojo seco a los distintos tipos de estímulos nocivos, como el humo (factores químicos), el frío o factores mecánicos. Pero si hay una forma por la que se produce una mayor hiperalgesia en la córnea (aumento de la sensibilidad dolorosa) de los individuos con ojo seco, se trata de la evaporación de la lágrima. Existen varias hipótesis sobre el desencadenamiento del ojo seco y su alta hiperalgesia. La más convencional sugiere que son los problemas de desecación los que

desencadenan la inflamación epitelial, pero no explica por qué pacientes con las mismas medidas lagrimales pueden tener diferentes respuestas en un mismo medio. Es decir, que no se sabe por qué con dos pacientes con los mismos parámetros de ojo seco, uno refiere tener mucho dolor y el otro casi no refiere dolor.

Otra hipótesis, recientemente estudiada en ratones, sugiere que el sistema autoinmune del individuo es el que determina la evolución de los síntomas de ojo seco a un problema crónico.

Por otro lado, una actividad continua de los receptores nociceptivos puede provocar una inflamación a las mismas fibras que facilite la sensibilización de las terminaciones y termine provocando una hiperalgesia<sup>19</sup>.

En el caso de la Diabetes Mellitus ocurre una situación diferente en la inervación corneal a la que se da en el síndrome de ojo seco. La diabetes es una enfermedad sistémica por la que el cuerpo no controla los niveles de azúcar en sangre. Existen dos tipos:

- Tipo 1: El cuerpo no produce insulina o produce muy poca, debido a que las células pancreáticas pierden su función.
- Tipo 2: Se produce una resistencia del cuerpo frente a la insulina, y no la utiliza adecuadamente.

Los pacientes que poseen una neuropatía diabética poseen un menor número de fibras nerviosas en la córnea y la longitud de las fibras nerviosas tanto en la diabetes tipo 1 como en la diabetes tipo 2 es menor<sup>22</sup>. Los individuos con una neuropatía diabética presentan, en la córnea, unos umbrales de dolor y temperatura muy elevados. Además, también pueden tener sensaciones anormales como parestesia (sensación de hormigueo), alodinia (sensación de dolor que se desencadena por estímulos que no suelen causar dolor) y dolor espontáneo en la córnea, que pueden llegar a ser un lastre en la calidad de vida del paciente.

La disminución de fibras nerviosas, junto con el acortamiento de las que hay en la córnea, hacen que una neuropatía diabética focalizada en la superficie ocular sea una peligrosa patología. Esto se debe a que, si se disminuye la rica inervación corneal, con ella disminuye la sensibilidad que alerta al organismo de cualquier peligro para la integridad de la córnea.

## **5.5 Discusión**

Con esta investigación bibliográfica se pretende resumir los principales conceptos sobre la inervación de la córnea, centrándose en los aspectos descritos y su forma de estudio.

Las técnicas de investigación que se han desarrollado hasta la fecha han sido muy eficaces a la hora de estudiar el tejido corneal. Conforme avancen los años, se irán mejorando las técnicas e incluso creado nuevas formas de estudiar la superficie ocular. Por ello, la evolución tecnológica seguramente permita un conocimiento mucho mayor sobre la superficie ocular, y principalmente sobre la córnea.

Se conoce mucho sobre la distribución y orientación de las fibras nerviosas en la córnea. A pesar de las diferencias que hubo sobre la orientación y densidad nerviosas corneales, se han logrado alcanzar unos conocimientos que son aceptados por la mayoría de los investigadores, permitiendo aplicarlo por todos en la clínica.

Conocer la topografía de las fibras nerviosas es unos de los logros más novedosos y con una buena acogida por los grupos investigadores. Saber que no hay diferencias en la topografía respecto al género y que la edad repercute en la densidad corneal sólo en las décadas de la vejez, son datos aplicables a la clínica y pueden ayudar a focalizar algunas investigaciones futuras sobre la córnea.

Se conocen perfectamente los tipos de fibras nerviosas que hay en la superficie corneal y los estímulos que registran. En lo que hay que seguir realizando investigaciones es en conocer los mecanismos que tienen las fibras con algunas sensaciones, a pesar de conocer bastante sobre ello.

El dolor corneal es un concepto muy complejo y actual, ya que hoy en día se están realizando investigaciones sobre ello. Una de las preguntas que se debe aclarar con la investigación es por qué hay pacientes que tienen el mismo diagnóstico, pero unos sufren un dolor muy intenso y otros refieren no sentir dolor. Por ello el conocimiento sobre dolor corneal en las diferentes patologías es la asignatura que queda pendiente en la actualidad respecto a la superficie corneal.

## **6 Conclusiones**

La inervación corneal en la actualidad es un tema de estudio muy importante, que se debe seguir investigando de cara al futuro, debido a los numerosos “eslabones perdidos” que hay en los mecanismos fisiopatológicos de diferentes patologías.

Conforme se va avanzando en la investigación en la inervación de la superficie ocular, es importante que se apliquen esos avances en la optometría clínica, ya que conocer mejor estos datos es de gran ayuda a la hora de dar un juicio clínico más preciso de diferentes patologías de pacientes que van como primera opción a un gabinete optométrico.

## 7 Referencias

1. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder, SC. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea*. 1998;17:584-589.
2. He J, Bazan NG, Bazan HEP. Mapping the entire human corneal nerve architecture. *Experimental Eye Research*. 2010;91:513-523.
3. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TMT. Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental Eye Research*. 2003;76:521-542.
4. Cruzat A, Pavan-Langston D, Hamrah P. In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves: Analysis and Clinical Correlation. *Seminars in Ophthalmology*. 2010;25:171-177.
5. Murphy PJ, Lawrenson JG, Patel S, Marshall J. Reliability of the Non-Contact Corneal Aesthesiometer and its comparison with the Cochet-Bonnet aesthesiometer. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 1998;18:532-539.
6. Belmonte C, Acosta MC, Schmelz M, Gallar J. Measurement of Corneal Sensitivity to Mechanical and Chemical Stimulation with a CO<sub>2</sub> Aesthesiometer. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1999;40:513-519.
7. Müller LJ, Vrensen GFJM, Pels L, Cardozo BN, Willekens B. Architecture of human corneal Nerves. *Investigative Ophthalmology Visual Science*. 1997;38:5.
8. Müller LJ, Pels L, Vrensen GFJM. Ultrastructural Organization of Human Corneal Nerves. *Investigative Ophthalmology Visual Science*. 1995;37:4
9. Al-Aqaba MA, Fares U, Suleman H, Lowe J, Dua HS. Architecture and distribution of human corneal nerves. *British Journal of Ophthalmology*. 2010;94:784-789.
10. Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. *Experimental Eye Research*. 2010;90.4:478-492.
11. Belmonte C, Aracil A, Acosta MC, Luna C, Gallar J. Nerves and Sentations from the Eye Surface. *The Ocular Surface*. 2004;2.4.
12. Shaheen BS, Bakir M, Jain S. Corneal nerves in health and disease. *Survey of Ophthalmology*. 2014:263-285.
13. Acosta MC, Belmonte C, Gallar J. Sensory experiences in humans and single-unit activity in cats evoked by polimodal stimulation of the cornea. *Journal of Physiology*. 2001;534.2:511-525.
14. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikka T, Serra J. Neuropathic Pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70:1630-1635.
15. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. En Seattle: IASP Press, 1994.
16. Rosenthal P, Baran I, Jacobs DS. Corneal Pain without Stain: Is it Real?. *The ocular surface*. 2008;7.1.
17. Belmonte c, Acosta MC, Merayo-Llolves J, Gallar J. What causes Eye Pain?. *Current Ophthalmology Reports*. 2015;3:111-121.
18. de la Peña E, Malkia A, Cabedo H, Belmonte C, Viana F. The contribution of TRPM8 channels to cold sensing in mammalian neurones. *Journal Physiology*. 2005;567:415-426.

19. Rosenthal P, Borsook D. The Corneal Pain System. Part I: The Missing Piece of the Dry Eye Puzzle. *The Ocular Surface*. 2012;10:1
20. Rosenthal P, Borsook D. Ocular neuropathic pain. *British Journal Ophthalmology*. 2015;0:1-7.
21. Vehof J, Spector TD, Hammond CJ, Kozareva D, Hysi PG, Harris J, Nessa A, Williams FK, Bennet DLH, McMahon SB, Fahy SJ, Direk K. Relationship Between Dry Eye Symptoms and Pain Sensitivity. *JAMA Ophthalmology*. 2013.
22. Stem MS, Hussain M, Lentz SI, Raval N, Gardner TW, Pop-Busui R, Shtein RM. Differential reduction in corneal nerve fiber length in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2014;28:658-661.
23. Obrosova IG. Diabetic Painful and Insensate Neuropathy: Pathogenesis and Potential Treatments. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*. 2009;6:638-647.