

Neurobiología de las Molestias y el Dolor

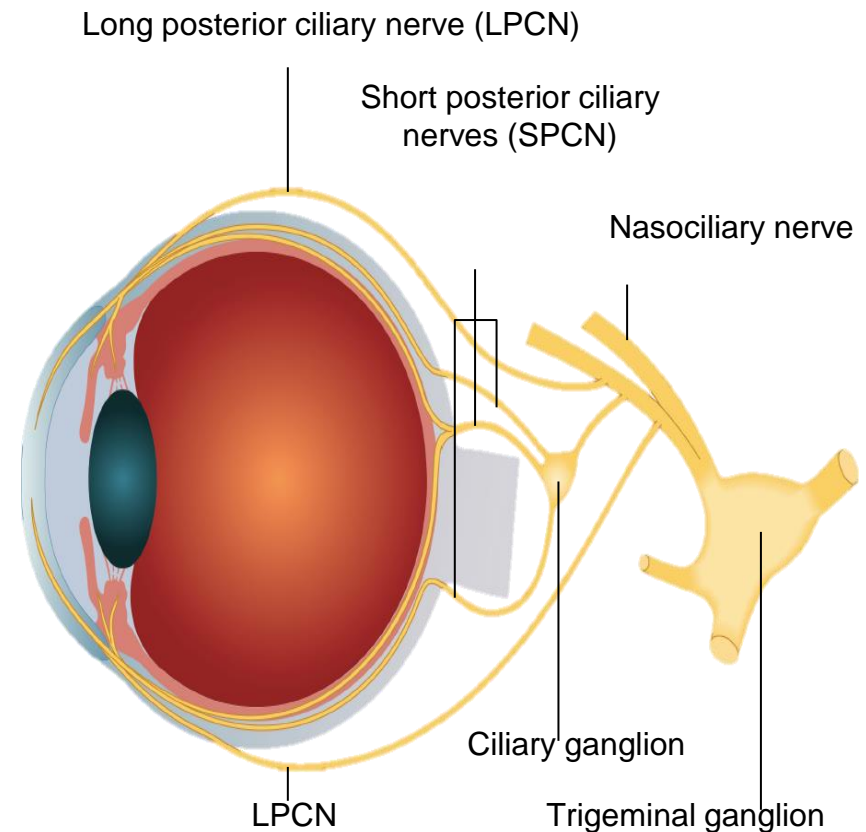
Salvador García-Delpech





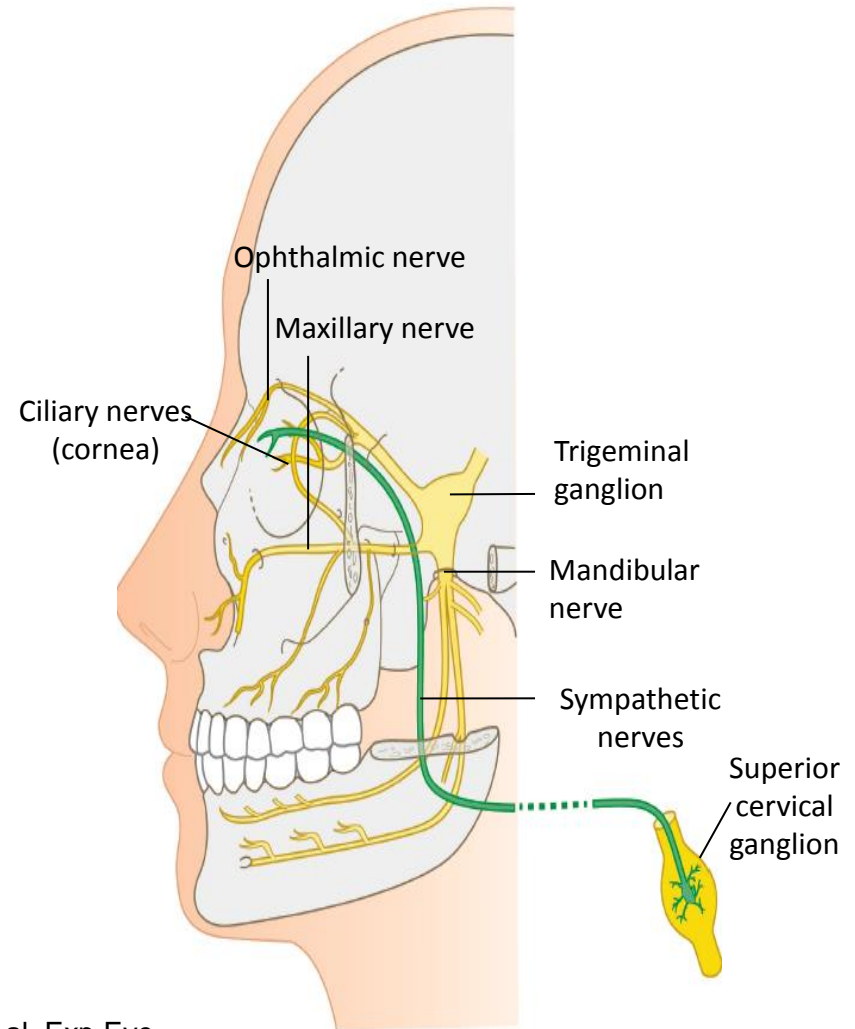
Cornea

- La córnea:¹
 - No contiene vasos sanguíneos y es extremadamente sensible al dolor
 - Contiene la mayor concentración de terminaciones nerviosas del cuerpo humano
 - Una neurona sensorial corneal reporta 3000 terminaciones nerviosas en la córnea del conejo²



Inervación corneal

- Los nervios sensitivos corneales se originan de la rama oftálmica del quinto par craneal¹
- La córnea también recibe cierta inervación simpática del ganglio cervical superior²



CUANDO VAS AL BAÑO Y ESTÁ OCUPADO

www.cabrasespartanas.com



Inervación corneal

- Los haces nerviosos del trigémino pierden su perineuro y sus vainas de mielina en el lugar donde entran en el estroma corneal que es el limbo esclerocorneal, manteniendo así la transparencia de la córnea^{1,2}
- Los nervios a nivel del estroma se encuentran fundamentalmente en el tercio medio-anterior⁴
- 44 troncos nerviosos (11 por cuadrante) entran en el estroma en el limbo y se mueven anteriormente para formar un plexo sub-Bowman⁴

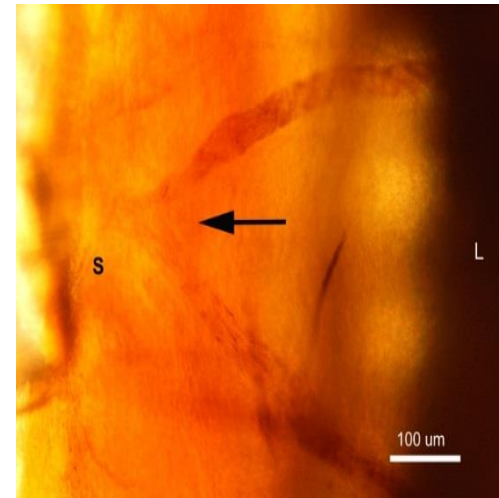


Imagen gentileza del Prof. Dua

- Las córneas de los mamíferos están inervadas por sólo 50-450 neuronas sensitivas del trigémino⁵

Lugares de perforación

Microfotografía de preparación corneal humana completa

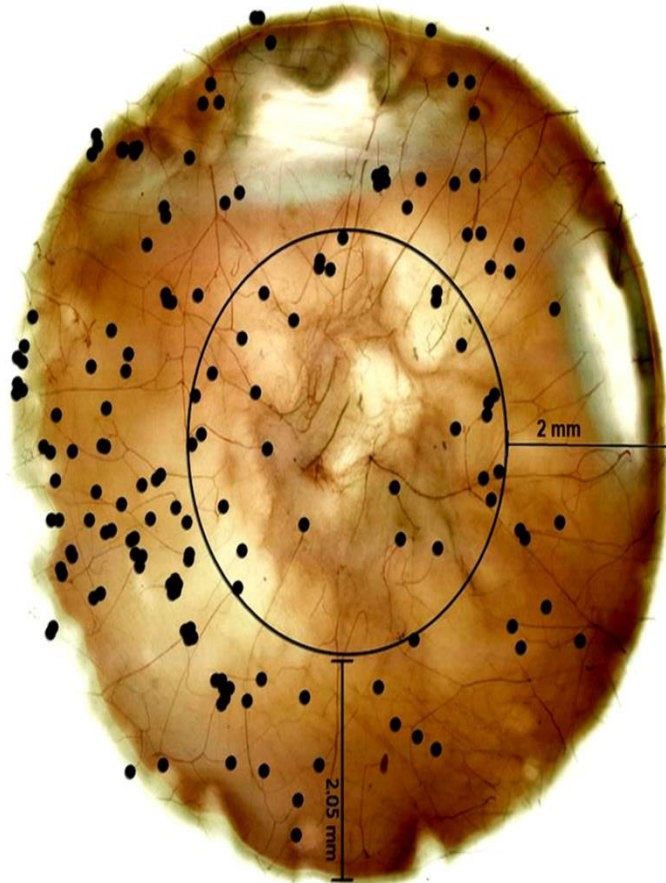


Imagen gentileza del Prof. Dua

- Los nervios del estroma penetran en la zona de Bowman fundamentalmente en la periferia media (sitios de perforación marcados con puntos negros)
- Hay ~30 sitios de perforación en los 5 mm centrales de la córnea (área dentro del círculo) y 125 en la zona periférica media (fuera del círculo)

Origen de los nervios subbasales

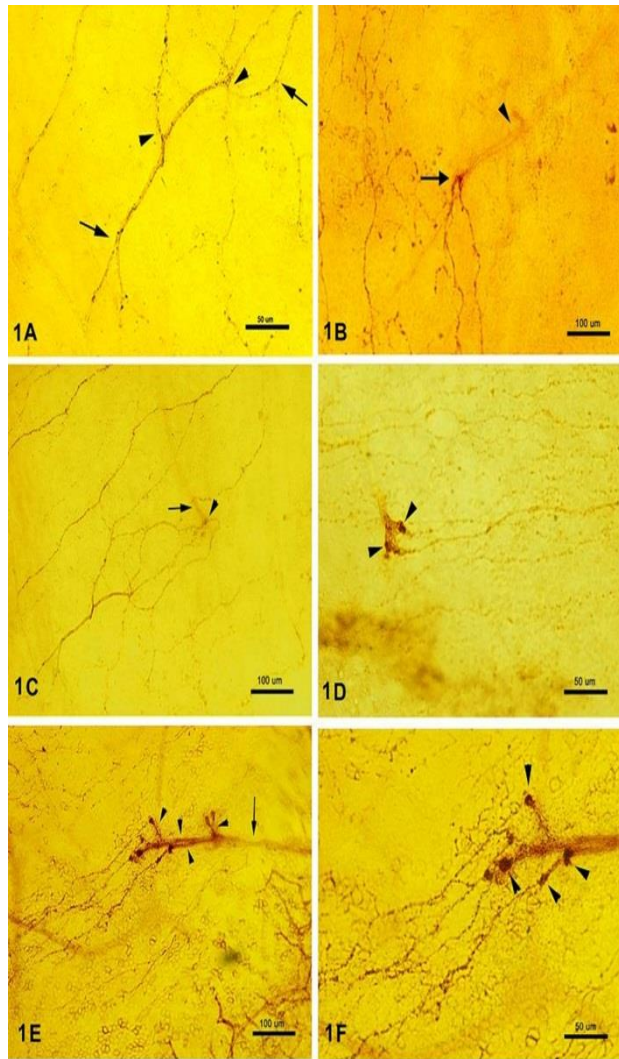
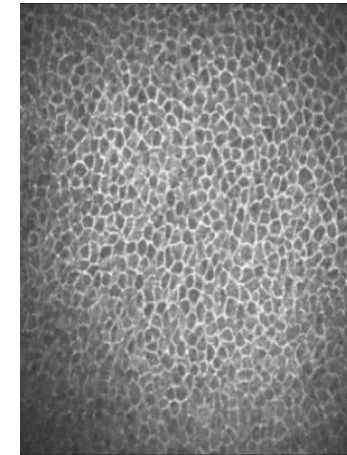
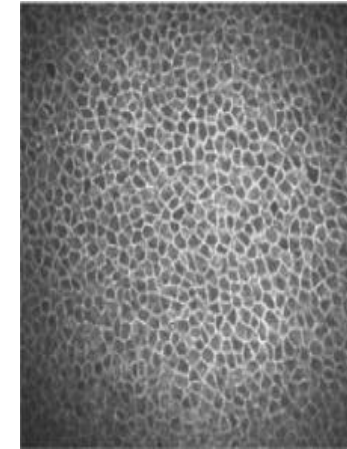


Imagen gentileza del Prof. Dua

Escaneo *ex vivo*
del volumen de
las estructuras
en forma de
bulbo

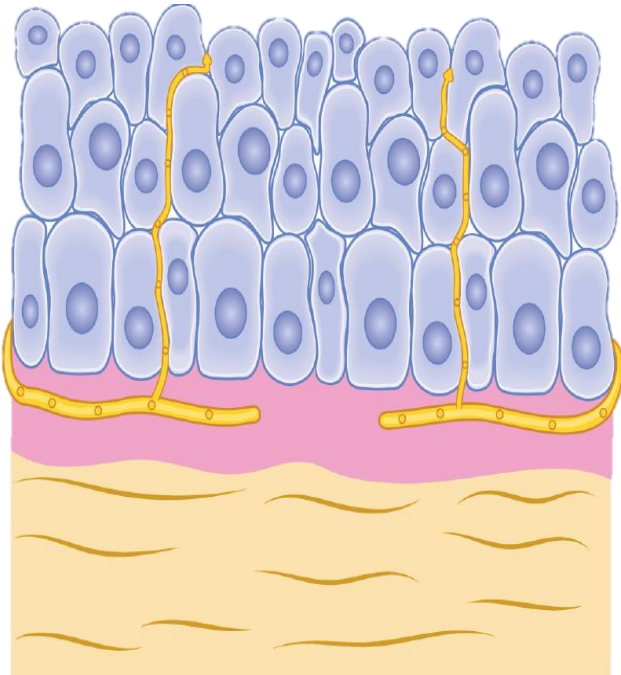


gentileza
del Prof. Dua

Demostración
de AchE del
plexo SBN



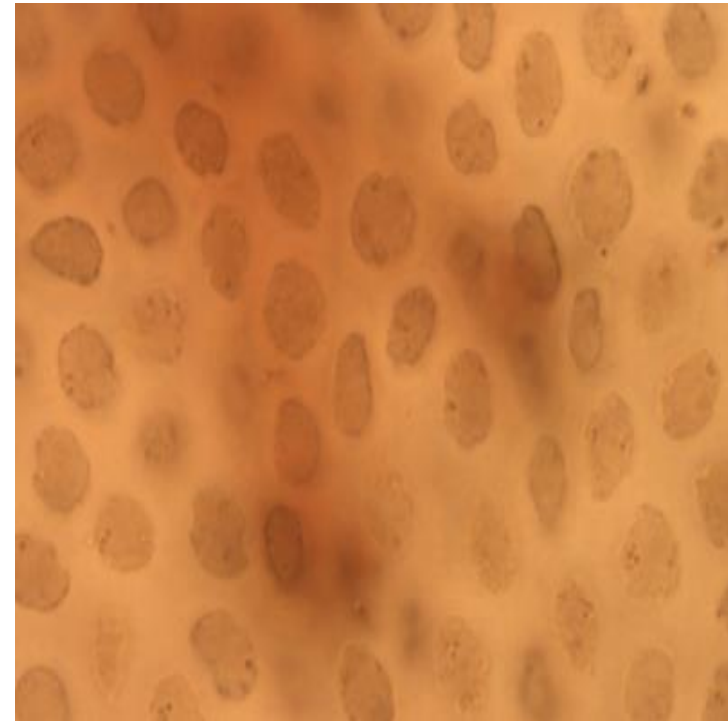
Inervación corneal del epitelio¹



Penetración de los nervios en el epitelio

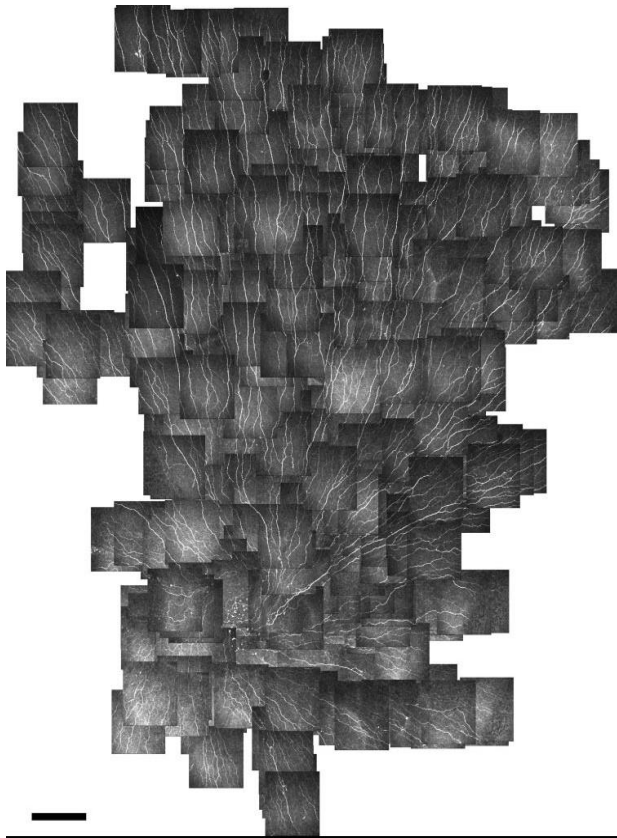
- Las ramas verticales del plexo subbasal pasan al epitelio y:²
 - Terminan inter e intracelularmente²
 - Son predominantemente nociceptoras¹

- Los nervios sensitivos de la córnea expresan diversos neuromedidores biológicamente activos que contribuyen al mantenimiento de una superficie ocular sana



Gentileza del Prof. Dua

Los nervios subbasales corneales muestran un patrón en espiral



Montaje de imágenes del plexo nervioso subbasal¹

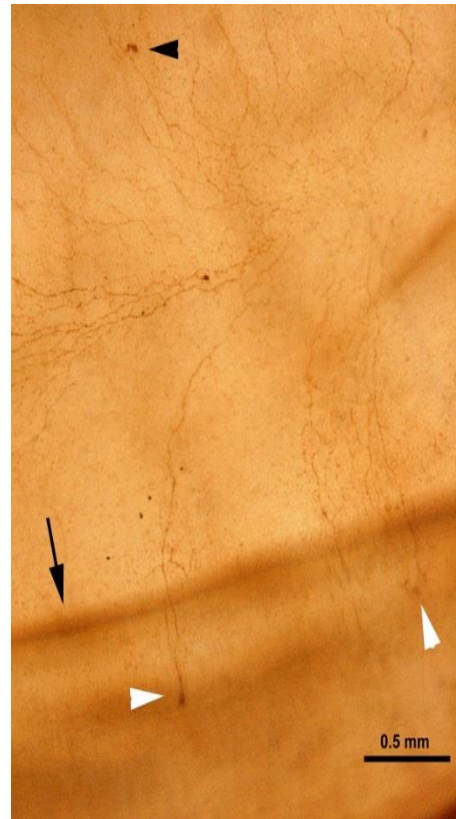
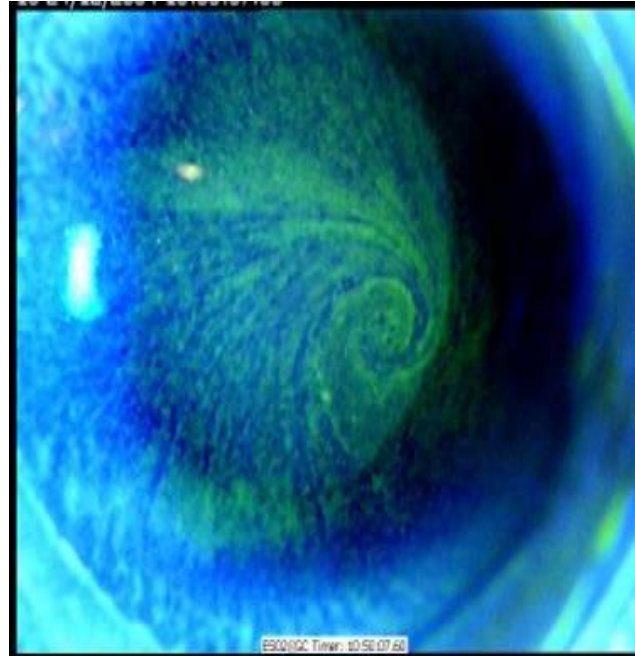
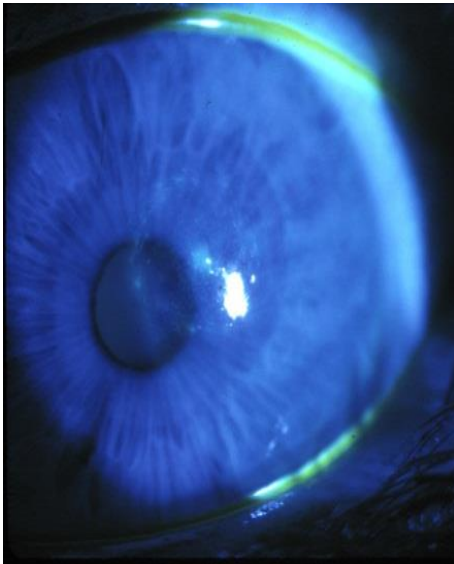
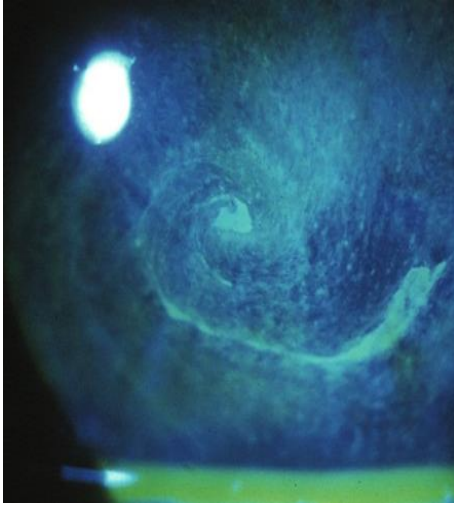


Imagen gentileza del Prof. Dua

Microscopía confocal *in vivo* de los 1-2 mm centrales de la córnea:¹

- Los nervios subbasales convergen para formar una espiral en el ápice de la córnea

Las células epiteliales de la córnea muestran un patrón en forma de espiral



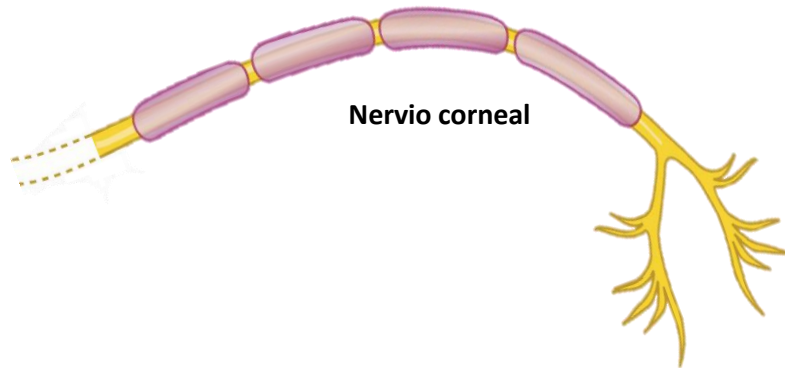
Imágenes gentileza del Sr. Srivatsa Desai

... Sabemos que es un esfuerzo

CUANDO INTENTAS TRABAJAR PERO MUERES DE SUEÑO



Función de los nervios de la córnea



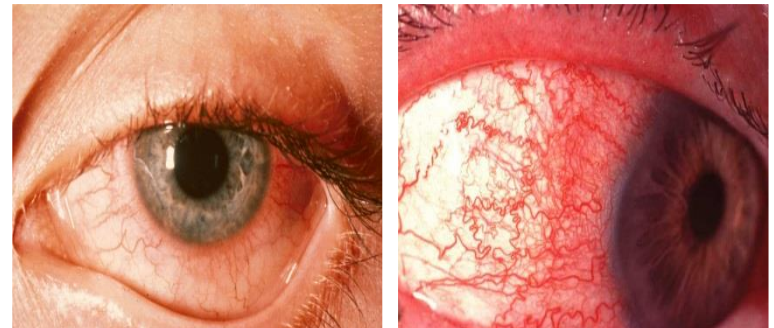
Los nervios de la córnea reaccionan a las lesiones de la superficie ocular registrando el dolor y la irritación y desencadenando **reflejos protectores**, como la **producción de lágrimas** y el **parpadeo**¹

También liberan neuromediadores que proporcionan **soporte trófico** a las células epiteliales corneales y a los queratocitos^{1,2}

Cuando se dañan los nervios sensoriales de la córnea, estos mecanismos se alteran, lo que provoca un **deterioro de la renovación y recuperación de la córnea**, y una reducción de la formación de lágrimas¹

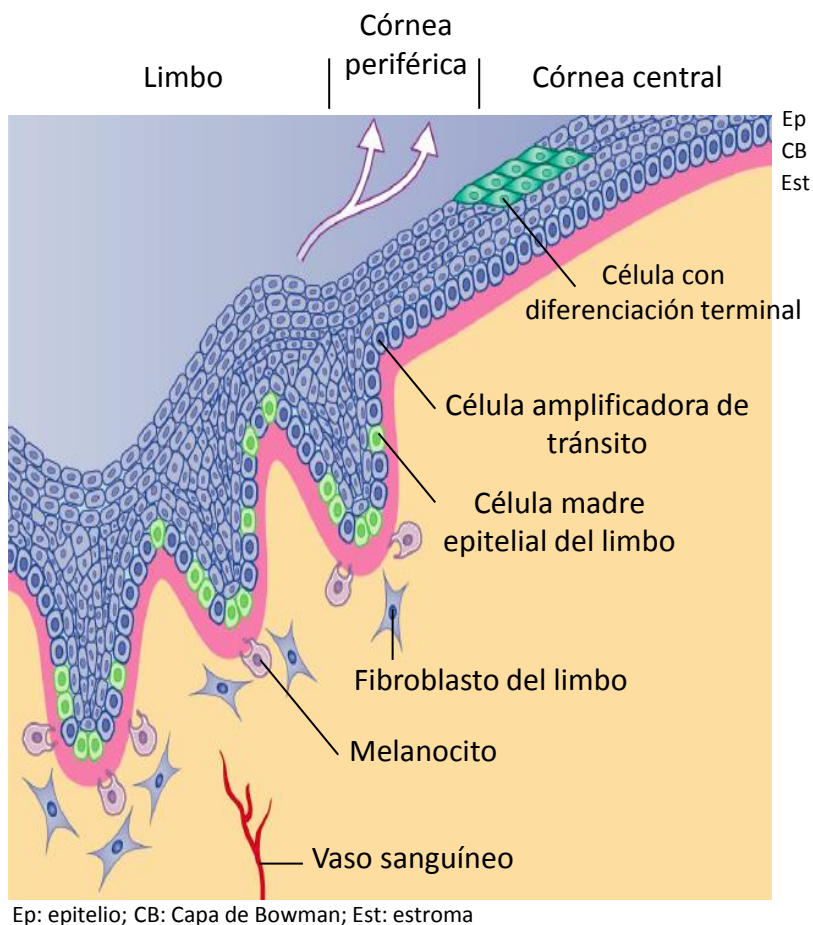
Neuromediadores¹

- Sustancia P
- Neuroquinina A
- Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
- Acetilcolina
- Colecistoquinina
- Galanina
- Noradrenalina
- Serotonina
- Neuropeptido Y
- Péptido vasointestinal
- Met-enkefalina
- Péptido natriurético cerebral
- Vasopresina
- Neurotensina
- Beta endorfina



Imágenes gentileza del Prof. Dua

Células epiteliales corneales



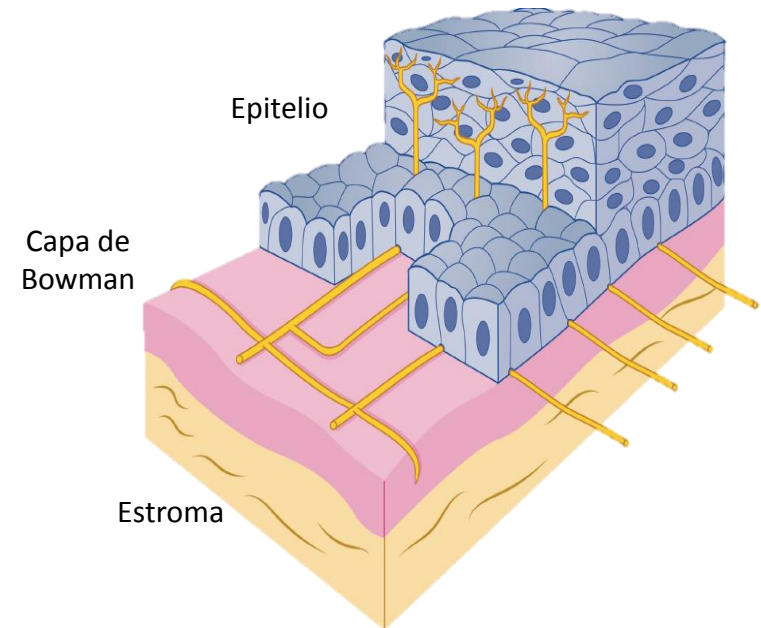
- La integridad y la función de la córnea dependen de la reposición constante de las células epiteliales
- Las células madre localizadas en el limbo se dividen asimétricamente para producir:
 - Más células madre
 - Células que se diferencian en células epiteliales a medida que migran fuera del limbo
- En una córnea sana, la producción de nuevas células epiteliales es suficiente para reemplazar las células perdidas en la superficie epitelial

Función de las células epiteliales y los queratocitos¹

- Las células epiteliales de la córnea y los queratocitos regulan la supervivencia, diferenciación y maduración de las fibras nerviosas mediante la liberación de neurotrofinas y factores de crecimiento, tales como:

- NGF
- NT-3
- NT-4
- EGF
- BDNF
- CNTF
- GDNF

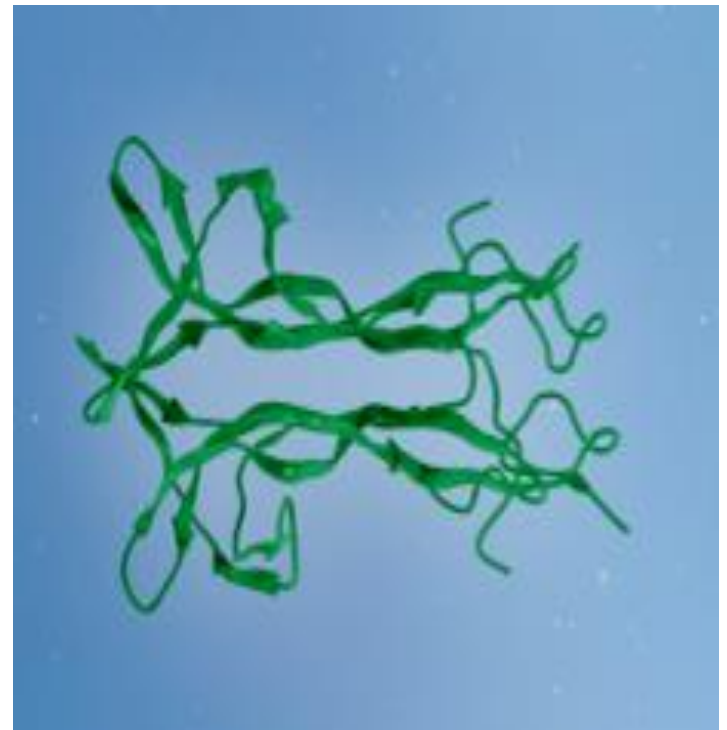
NGF=factor de crecimiento nervioso; NT-3=neurotrofina 3; NT-4=neurotrofina 4/5; EGF=factor de crecimiento epidérmico; BDNF=factor neurotrófico derivado del cerebro; CNTF=factor neurotrófico cíclico; GDNF=factor neurotrófico derivado de células gliales



Esquema en 3D de los nervios de la córnea humana²

Función del NGF endógeno

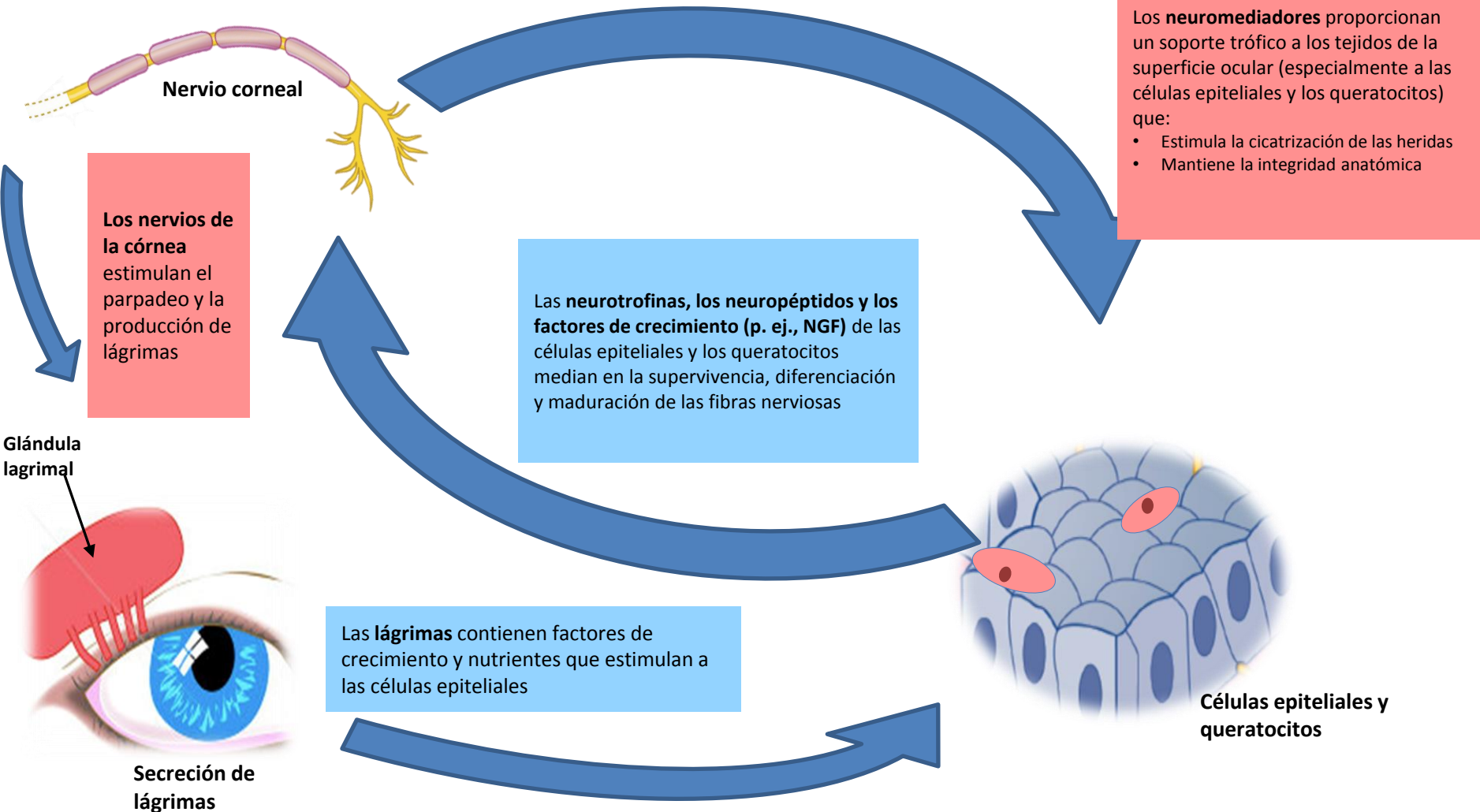
- El NGF es una molécula constitutiva presente y producida en las córneas humanas normales y se une a dos clases distintas de receptores del NGF presentes en muchos tejidos de la córnea, como el epitelio, el endotelio, los queratocitos y los nervios:^{1,2}
 - TrkA
 - p75
- Unión del NGF endógeno:
 - Modula la cicatrización de la córnea³
 - Induce la proliferación, la migración y la diferenciación de las células epiteliales corneales²
 - Contribuye a mantener las células madre epiteliales del limbo, estimulando la cicatrización y modulando las reacciones inmunitarias de la córnea²
 - Participa en la diferenciación y el mantenimiento de las neuronas³



Estructura del NGF^{4,5}

Homeostasis corneal

La interacción entre los nervios de la córnea y las células epiteliales/queratocitos intercede en la homeostasis corneal



Nervios sensitivos córnea

- Receptores polimodales
 - Irritantes químicos
 - Energía mecánica
 - Mediadores inflamatorios
- Nociceptores mecánicos
 - Fuerzas que puedan lesionar el epitelio
- Receptores térmicos
 - Evaporación lágrimas
 - Instilación soluciones frías/hiperosmolares

Portadores de lentes de contacto...



No hay relación lineal entre la
activación del canal de receptor y el
discomfort corneal

Evidencia en portadores LC

- Cambios en la sensibilidad corneal
- Reducción de estímulos táctiles en LC blandas
- Cambios en la morfología del plexo nervioso en ortoqueratología
- Alteraciones en la producción de inmunomoduladores como citoquinas y metabolitos del ácido araquidónico

Sin embargo

- Diferencias según test de sensibilidad utilizado
- No cambios en niveles de sustancia P en la lágrima
- Aumento del NGF, asociado al mantenimiento de la neuronas sensoriales y simpaticomiméticas

Estesiómetro corneal: Historia

- 1894, von Frey: Estesiómetro con pelos de caballo de diferentes longitudes¹
- 1936, Boberg-Ans: Dispositivo que utiliza un solo hilo de nailon de diámetro constante, pero de longitud variable¹
 - La longitud del hilo es inversamente proporcional a la fuerza transmitida a la córnea
- 1960, Cochet-Bonnet: Estesiómetro aún más mejorado, que sigue utilizándose en la actualidad²



Imagen gentileza del Prof. Messmer

Evaluación de la sensibilidad corneal: Estesiómetro de gas de Belmonte

- Estesiómetro neumático sin contacto:
Un chorro de aire estimula los nervios de la córnea comprimiendo la superficie¹
- El umbral del estímulo se mide en flujo (ml/min)¹
- La repetibilidad del estímulo proporciona mediciones más fiables^{1,2}
- También mide la respuesta química en los receptores polimodales de la córnea (cambio en pH por chorros de gas que contienen dióxido de carbono)¹
- Es difícil comparar el estesiómetro de Cochet-Bonnet con el de Belmonte, ya que las unidades de medida no pueden equipararse adecuadamente



Imagen gentileza del Prof. Benítez

Examinando la sensibilidad (test Delpech)

Test sensibilidad corneal

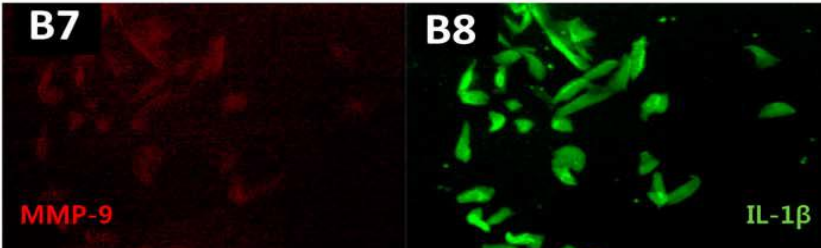
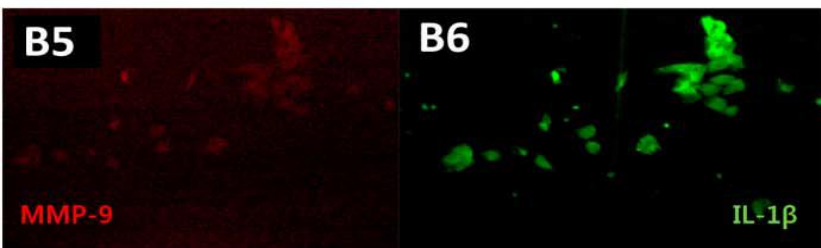
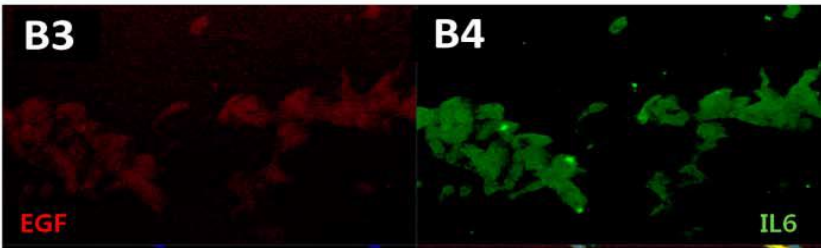
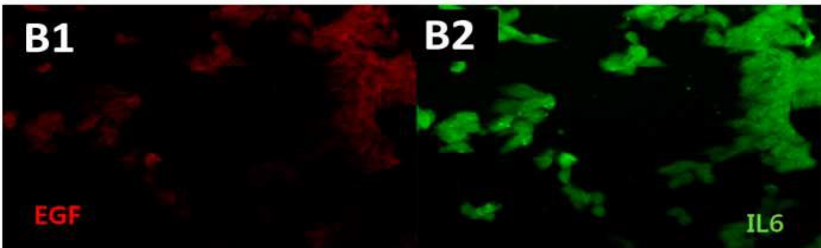
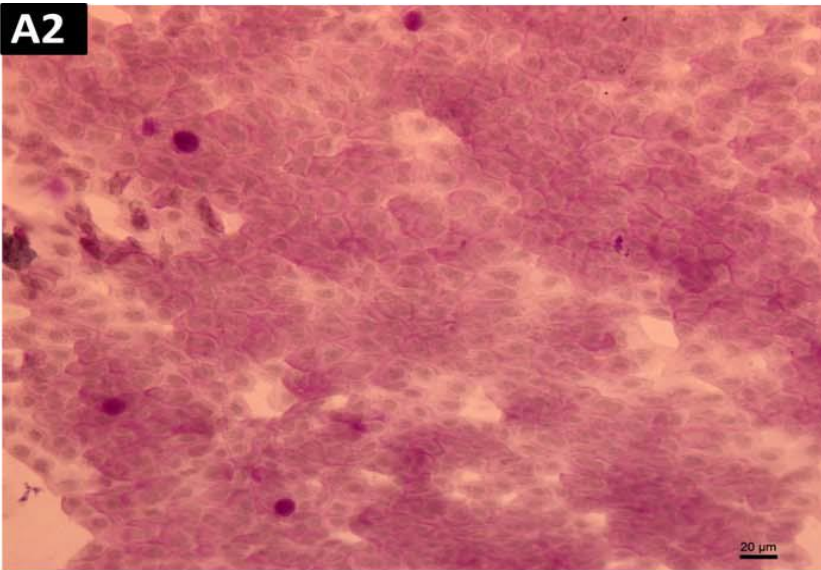
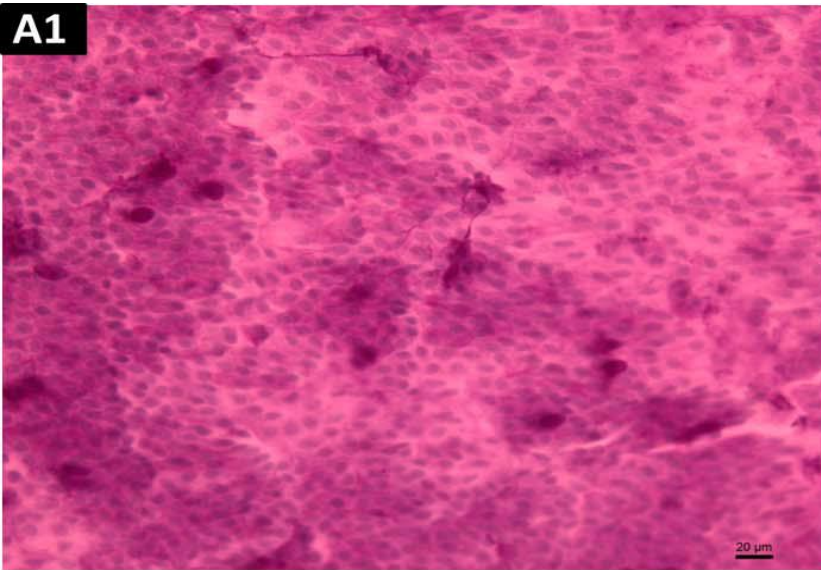
- Previo a cualquier otro estudio invasivo
- gasa
- Exploración lámpara de hendidura
- 4 estadios
 - 0.- No sensibilidad
 - 1.- tramo grueso
 - 2.- tramo intermedio
 - 3.- tramo fino
- Central & 4 cuadrantes



Ni siquiera hay estudios que dejen claro si se afecta más la córnea o el limbo



Citología Células conjuntivales

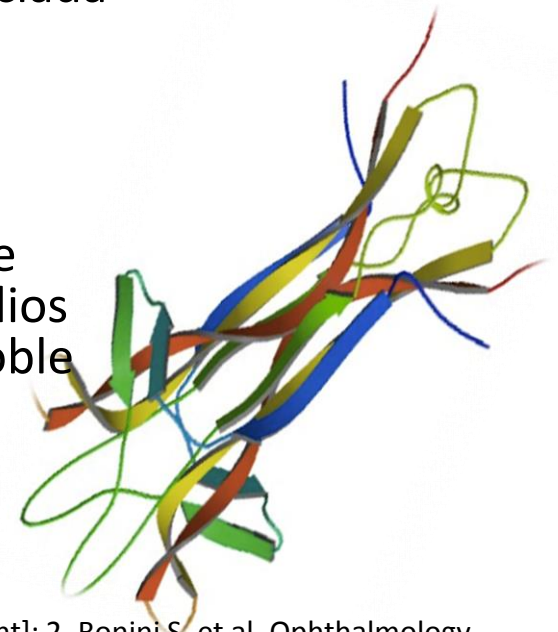


Lo que sí tenemos claro..

- Diferencias según test de sensibilidad utilizado
- No cambios en niveles de sustancia P en la lágrima
- Aumento del NGF, asociado al mantenimiento de la neuronas sensoriales y simpaticomiméticas

NGF humano recombinante (cenegermina)

- La cenegermina es una formulación de NGF humano recombinante derivada de *E. coli* para uso tópico oftálmico en el tratamiento de la QN moderada y grave¹
- Una vez escindida para formar NGF maduro, la molécula es idéntica al NGF humano¹
- La cenegermina se dirige a la patología nerviosa asociada a la QN y tiene el potencial para tratar los déficits de cicatrización observados en la QN¹
- Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de la cenegermina en pacientes con QN moderada o grave refractaria al tratamiento no quirúrgico en dos estudios independientes, multicéntricos, aleatorizados, de doble enmascaramiento y de control con excipientes¹



Conclusiones

- No hay relación lineal entre activación del receptor y molestias
- Cambios histológicos en conjuntiva, limbo y córnea
- Cambios plexo nervioso
- Sí hay sobreexpresión del NGF así como alteración de inmunomoduladores
- Se requieren más estudios

www.noaps.net
www.noapsvalencia.es
www.noapsvalencia.com

www.noaps.net
www.noapsvalencia.es
www.noapsvalencia.com

CORNEA | GLAUCOMA | REFRACTIVE | RETINA | OCULOPLASTIC

NOAPS 2019

NEWS ON ANTERIOR/POSTERIOR SEGMENT

DIRECTOR:

SALVADOR GARCÍA-DELPECH

CODIRECTORES:

PATRICIA UDAONDO, DAVID SALOM, ÁNGEL CISNEROS

VALENCIA | 25.10.2019 | HOTEL PRIMUS VALENCIA

SECRETARÍA TÉCNICA:

VIAJES *El Corte Inglés*

CONGRESOS

Avda. Pio XII, 51 C.C. Ademuz 4ª planta • 46015 Valencia
Tel. (+34) 963 107 189 • Fax (+34) 963 411 046
Email: noaps@viajeseci.es



CORNEA | GLAUCOMA | REFRACTIVE | RETINA | OCULOPLASTIC

NOAPS 2019

NEWS ON ANTERIOR/POSTERIOR SEGMENT

DIRECTOR:

SALVADOR GARCÍA-DELPECH

CODIRECTORES:

PATRICIA UDAONDO, DAVID SALOM, ÁNGEL CISNEROS

VALENCIA | 25.10.2019 | HOTEL PRIMUS VALENCIA

SECRETARÍA TÉCNICA:

VIAJES *El Corte Inglés*

CONGRESOS

Avda. Pio XII, 51 C.C. Ademuz 4ª planta • 46015 Valencia
Tel. (+34) 963 107 189 • Fax (+34) 963 411 046
Email: noaps@viajeseci.es





Muchas Gracias

salvadorgarciadelpech@gmail.com

