



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA

“FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA”

**SENSIBILIDAD CORNEAL Y CONJUNTIVAL EN PACIENTES QUE
UTILIZAN TRATAMIENTO TÓPICO HIPOTENSOR**

Evaluación por estesiometría de Cochet Bonnet

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el título de especialidad en:

OFTALMOLOGÍA

Presenta:

DRA. LORENA ROMERO DÍAZ DE LEÓN

Asesor de tesis:

Dr. Alejandro Navas Pérez.

México, D.F. 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SENSIBILIDAD CORNEAL Y CONJUNTIVAL EN PACIENTES QUE UTILIZAN TRATAMIENTO TÓPICO HIPOTENSOR

Evaluación por estesiometría de Cochet Bonnet

Dra. Lorena Romero Díaz de León¹, Dr. Alejandro Navas Pérez², Dra. Jasbeth Ledesma Gil⁴

Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana IAP. Departamento de Córnea y Cirugía Refractiva y Departamento de Glaucoma.

- 1. Médico Residente de tercer año del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana IAP*
- 2. Médico adscrito del departamento de Córnea y Cirugía Refractiva del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana IAP*
- 3. Médico adscrito del departamento de Glaucoma y coordinadora de la clínica de Glaucoma Quirúrgico del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana IAP*

1. Introducción.

El uso crónico de gotas oftálmicas ha sido implicado en el desarrollo o empeoramiento de la enfermedad de superficie ocular (22, 23). Los pacientes con glaucoma son comúnmente adultos mayores, tratados con medicamentos hipotensores tópicos de forma crónica (18) y por lo tanto se encuentran presumiblemente en mayor riesgo de desarrollar enfermedad de la superficie ocular.

Las enfermedades de la superficie ocular están acompañadas de alteraciones en la retroalimentación sensorial (1).

Las glándulas lagrimales y la superficie ocular tienen relación inervacional directa y funcionan como una unidad integral. Si se compromete la función de una de las partes el resultado es una superficie ocular ineficiente. Los cambios en la sensibilidad de la superficie ocular comprometen aspectos como el parpadeo, el lagrimeo reflejo, y el trofismo de las células epiteliales.

Se ha demostrado que pacientes con enfermedad de superficie ocular tienen sensibilidad disminuida medida con el estesiómetro de Cochet Bonnet (3, 4, 6).

La correlación tan pobre entre los signos objetivos y subjetivos del ojo seco, la falta de relación entre el número de gotas oftálmicas utilizadas y los resultados en pruebas clínicas como OSDI, Schirmer, Verde Lisamina y TRPL, justifican que se investigue la sensibilidad corneal como variable por separado para determinar si este factor se ve alterado por la cantidad de gotas y el tiempo de uso de éstas.

La literatura actual sobre las enfermedades de superficie ocular se encuentra restringida a la sensibilidad corneal y pone menos atención a la sensibilidad conjuntival (9). Sin embargo, existe un estudio que muestra la importancia de medir la sensibilidad conjuntival encontrándola mucho más disminuida que la corneal en los pacientes con alteraciones de la superficie ocular. (1). Probablemente esta diferencia se deba al patrón de inervación sensorial entre la córnea y la conjuntiva. La córnea contiene exclusivamente terminaciones nerviosas libres, las cuales son numerosas en el epitelio y la densidad de estas terminaciones decrece marcadamente al pasar a la conjuntiva y las terminaciones nerviosas de epitelio conjuntival están más distantes de la superficie, y por lo tanto menos expuestas a estímulos que la córnea (12).

La hipoestesia conjuntival se ha asociado a mayor duración de las enfermedades de superficie ocular y a mayor intensidad de síntomas oculares, y también está asociada con deficiencia de la producción y estabilidad de la película lagrimal. (13)

Por lo tanto es probable que la hiposensibilidad conjuntival también juegue un papel importante en el uso crónico de medicamentos oftálmicos.

Considerando que una alteración en la sensibilidad de la superficie ocular refleja una alteración en la unidad integral Superficie-Neuronas-Glándulas, investigaremos la relación entre el uso de medicamentos hipotensores oculares, la cantidad utilizada y la cronicidad de su uso con la disminución de la sensibilidad en córnea y conjuntiva.

2. Justificación.

Una sensibilidad normal, nos permite responder de manera adecuada ante estímulos nociceptivos. En el caso del ojo, la respuesta incluye producción refleja de lágrima, parpadeo y trofismo de células epiteliales como mecanismo de defensa.

Por lo tanto, la cuantificación de la sensibilidad corneal y conjuntival en una población en la cual esta demostrada una mayor incidencia de enfermedad de la superficie ocular, ofrece una variable importante a cuidar en la compleja cascada que lleva a una superficie ocular ineficiente

Hasta ahora, no existen reportes de la sensibilidad corneal y conjuntival promedio en mexicanos, ya sea controles o con uso crónico de hipotensores oculares. Por otra parte, a nivel mundial hasta ahora no ha sido evaluada la sensibilidad conjuntival en pacientes con uso crónico de hipotensores oculares.

3. Hipótesis.

El tratamiento tópico con medicamentos hipotensores oculares puede ocasionar aumento del umbral de la sensibilidad corneal y conjuntival, contribuyendo al espectro de cambios que se presentan con el uso crónico de medicamentos tópicos.

A mayor tiempo de uso de medicamentos hipotensores oculares habrá una disminución de la sensibilidad corneal y conjuntival.

A mayor número de gotas utilizadas de forma diaria habrá una disminución de la sensibilidad corneal y conjuntival.

4. Objetivo General.

Evaluar cambios en la sensibilidad corneal y conjuntival en pacientes con tratamiento tópico hipotensor.

5. Objetivos Específicos.

Cuantificar la sensibilidad corneal y conjuntival en la población mexicana a partir de un grupo control.

Cuantificar la sensibilidad corneal y conjuntival en los pacientes que utilizan tratamiento tópico hipotensor.

Encontrar correlación entre la alteración de la sensibilidad con el tiempo de uso y número de gotas hipotensoras oculares utilizadas.

6. Diseño del estudio.

Transversal, prospectivo, casos y controles.

7. Material y métodos.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes consecutivos del Hospital Conde de Valenciana que utilizan tratamiento en gotas oftálmicas para disminuir la presión intraocular.
2. Se tomarán como controles a individuos sanos que no utilicen ningún tipo de tratamiento en gotas oftálmicas y sin historia de irritación de la superficie ocular.
3. En los pacientes que usen gotas solo en un ojo, se tomará el ojo contralateral como control.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con antecedentes de queratopatía neurotrófica de cualquier causa (herpes, alteraciones neurológicas)
2. Pacientes con historia de diabetes, uso de lentes de contacto, cirugía ocular previa (con incisión que involucre todo el espesor corneal), trauma o accidentes cerebrovasculares
3. Pacientes con patología ocular cicatrizal (pénfigo, penfigoide, Stevens-Johnson) así como aquellos con conjuntivalización corneal aparente.
4. Pacientes con uso de medicamentos sistémicos que pudieran disminuir o alterar la producción y calidad de la película lagrimal.

Algunos de los motivos para elegir estos criterios incluyen el hecho de que en 1974 se demostró que los pacientes diabéticos tenían estesiometría significativamente menor comparada con controles. (19). Asimismo la estesiometría corneal se ve alterada en condiciones como iris oscuros, pacientes de edad avanzada (especialmente si presentan arco senil) y otras condiciones oculares (ej. Herpes, trauma, uso de lentes de contacto) y sistémicas (ej, neuropatías, anomalías congénitas, o uso de medicamentos) (21)

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que no aceptaran firmar el consentimiento informado
2. Incapacidad de entender los procedimientos del protocolo y por lo tanto incapacidad de dar consentimiento informado.

Se dividirá a los pacientes en grupos: aquellos tratados y no tratados, y los pacientes tratados se dividirán en 3 grupos de acuerdo al número aplicaciones por día de medicamentos tópicos oculares(1, 2 y 3 o más).

Todas las medidas serán tomadas por un solo investigador (L.R.D.L) previa aplicación de un cuestionario demográfico de antecedentes y de uso de gotas. Usando un estesiómetro de Cochet-

Bonnet (Luneau Ophthalmologie, Chartres Cedex, France), que consiste de un cilindro tipo pluma que contiene un filamento de nylon de 0.12 mm de diámetro (0.0113 mm² de área de contacto), cuya longitud se puede ajustar entre 5 y 60 mm. La longitud de éste, se corresponde con presiones que van de 0.4 a 15.9 g/mm² cuando toca la cornea, permitiendo la cuantificación del estímulo aplicado a la superficie corneal. Se tomarán las medidas de sensibilidad fuera de la lámpara de hendidura, en un área con buena iluminación, con el paciente en una posición semireclinada, en ambos ojos y por lo menos 4 horas después de haber despertado. El tiempo de espera para la toma fue determinado porque se han encontrado cambios significativos en la sensibilidad corneal tras la apertura ocular por la mañana, influenciado por factores como hipoxia, temperatura, presión de los párpados y cambios en la película lagrimal. En estudios previos el momento de la medición varía considerablemente de 2 a 14 horas después de despertar. (17). Se utilizará este instrumento porque es considerado el método estándar, y porque aparte de ser el más utilizado, su manejo es sencillo. (20) El filamento de nylon del instrumento se acerca discreta y perpendicularmente hacia el centro de la córnea. La prueba comienza con la longitud máxima (60 mm) y el contacto se establece al presentarse el mínimo doblez del filamento. Si no se presenta respuesta, la longitud se reduce a 55 mm, y de ahí en adelante se va acortando el filamento 5 mm hasta obtener una respuesta. El umbral de sensibilidad se toma como la longitud del filamento que arroje 50% de respuestas positivas de un mínimo de 4 aplicaciones del estímulo (1). El criterio para una respuesta positiva será la notificación subjetiva del paciente o el parpadeo objetivo siempre y cuando se considere que fue desencadenado por el estímulo de contacto, y no por el estímulo de acercamiento. El mismo procedimiento se usa para la sensibilidad conjuntival, aplicando el estímulo a la conjuntiva temporal aproximadamente a 5 mm del limbo.

Este instrumento es el más utilizado para este tipo de medición y aunque existe variabilidad cuando hay cambios de temperatura y humedad, cambios inadvertidos de la forma del filamento de nylon y la provocación de parpadeo reflejo cuando el instrumento se acerca al ojo, estos efectos se pueden minimizar tomando las medidas bajo condiciones ambientales similares en el mismo cuarto de exploración. Asimismo, se examinará el filamento de nylon después de cada uso y se utilizara un punto de fijación lejano para evitar el reflejo de parpadeo.

8. Tamaño de la muestra.

Usando el programa disponible en la página "Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health" (www.openepi.com), se ingresaron los siguientes datos para el cálculo de tamaño de muestra de sensibilidad corneal, con base en publicaciones previas (25): Intervalo de confianza: 95%; Poder: 80%; Razón del tamaño de la muestra (Grupo2/Grupo1): 1; Con una media de 58.8 para el grupo 1; y una media de 50.3 para el grupo 2. Y utilizando una desviación estándar de 2.8 y 12.5 respectivamente, se determinó que el tamaño de muestra para cada grupo es de 18 pacientes.

Y con base en publicaciones previas (1) que obtuvieron resultados estadísticamente significativos, se ingresaron los siguientes datos para el cálculo de la muestra de sensibilidad conjuntival: Intervalo de confianza: 95%; Poder: 80%; Razón del tamaño de la muestra (Grupo2/Grupo1): 1; Con una media de 26.1 para el grupo 1; y una media de 18.5 para el grupo 2. Y utilizando una desviación estándar de 6.4 y 6.7 respectivamente, se determinó que el tamaño de muestra para cada grupo es de 12 pacientes.

Decidimos utilizar el tamaño de muestra más grande para así obtener resultados estadísticamente significativos en todos los grupos, quedando incluido el grupo que requiere una muestra más pequeña.

9. Variables del Estudio.

Sensibilidad corneal medida en mm por ojo, sensibilidad conjuntival medida en mm por ojo (variables cuantitativas). Variable resultado. Tipo de medicamentos utilizados por ojo (sustancia y marca)(variable cualitativa).

Edad, sexo, número de aplicaciones diarias de medicamentos hipotensores tópicos oculares, número de medicamentos utilizados por ojo, tiempo de duración del tratamiento por ojo, color de ojos, número de horas de haber despertado.

10. Análisis estadístico.

Se analizarán un grupo de pacientes sanos, y se comparará con pacientes bajo tratamiento hipotensor, si presentan distribución normal con prueba de Shapiro-Wilks se realizará T de Student. Para observar variación de medias en los tres grupos distintos de tratamiento se realizará prueba de ANOVA. Definiéndose como estadístico una $P < 0.05$ para considerarse significativo.

11. Aspectos Éticos.

Todos los procedimientos siguen los principios de la Declaración de Helsinki para la investigación.

Ninguno de los procedimientos es nocivo para las estructuras oculares y el dolor producido por la medición con el estesiómetro aunque incómodo, es inocuo.

12. Financiamiento de la Investigación.

Se utilizará el estesiómetro de Cochet Bonnet que se encuentra en el departamento de córnea del instituto.

13. Declaración de conflicto de intereses de los investigadores.

No existen conflictos de interés.

14. Resultados.

En un período de Junio 2012 a Agosto 2012, se evaluaron 182 ojos de 91 pacientes, del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana I.A.P. Se dividió a los pacientes en dos grupos, los que no usaban medicamentos hipotensores oculares (grupo control) y el grupo de los que si utilizan tratamiento (grupo de casos). Del total de pacientes 26 (28.57%) fueron del grupo control y 65 (71.43%) fueron del grupo de casos.

Se obtuvo una sensibilidad corneal media en ojo derecho del grupo control de 59.03 mm (58.22-59.85 mm IC 95%). La media de sensibilidad corneal para el grupo de los casos fue de 53.00 mm (51.33-54.66 mm IC 95%).

Y para el ojo izquierdo la sensibilidad corneal media del grupo control de 59.03 mm (58.04-60.31 mm IC 95%). La media de sensibilidad corneal para el grupo de los casos fue de 53.70 mm (51.56-54.58 mm IC 95%).

Lo que nos indica que entre estos dos grupos (casos y controles) la diferencia de sensibilidad corneal es estadísticamente significativa ($P=0.001$) utilizando una prueba t de student, tanto para ojo derecho, como para ojo izquierdo. (Tabla 1)

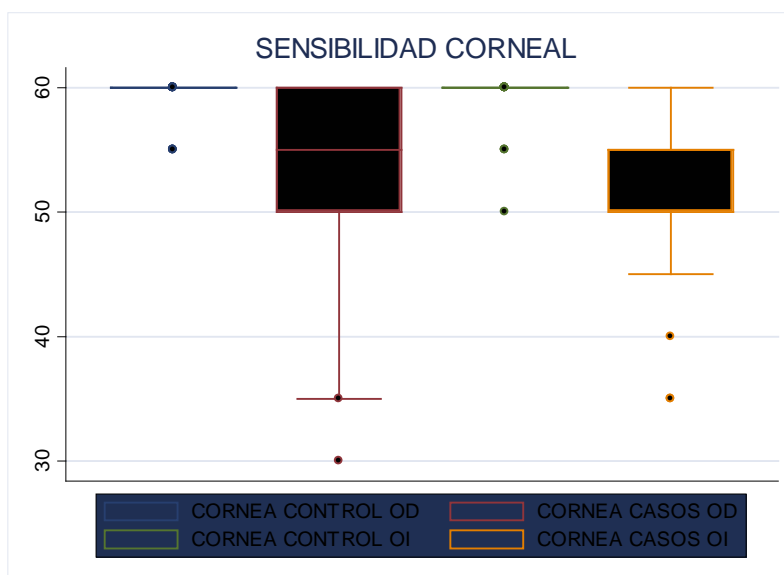


Tabla 1. Sensibilidad Corneal para cada ojo en ambos grupos (Casos y Controles)

Los resultados de la sensibilidad conjuntival mostraron para ojo derecho una media en el grupo control de 18.26 mm (16.06-20.47 mm IC 95%). La media de sensibilidad conjuntival para el grupo de los casos fue de 12.07 mm (10.76-13.38 mm IC 95%).

Y para el ojo izquierdo la sensibilidad conjuntival media del grupo control de 19.03 mm (16.82-21.25 mm IC 95%). La media de sensibilidad conjuntival para el grupo de los casos fue de 11.76 mm (10.30-13.22 mm IC 95%).

Lo que nos indica que entre estos dos grupos (casos y controles) la diferencia de sensibilidad conjuntival es estadísticamente significativa ($P=0.001$) utilizando una prueba t de student, tanto para ojo derecho, como para ojo izquierdo. (Tabla 2)

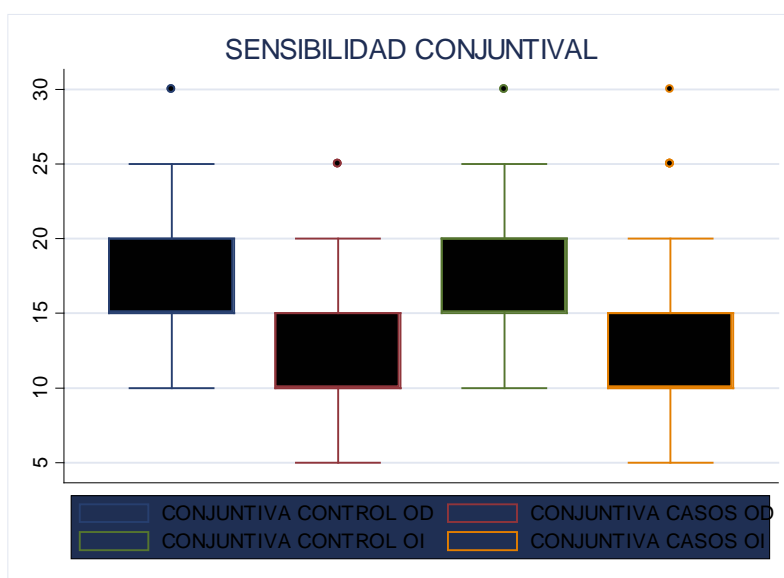


Tabla 2. Sensibilidad Conjuntival para cada ojo en ambos grupos (Casos y Controles)

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para variables como las horas despierto, color de ojos y la edad de los pacientes.

15. Discusión.

Los nervios conjuntivales y corneales derivan de la rama oftálmica del nervio trigémino. La sensación corneal está dada por axones de la rama nasociliar. Doce a 16 ramas largas del nervio ciliar penetran la córnea a nivel del estroma medio. Conforme los nervios llegan a la córnea central se ramifican horizontal y verticalmente, formando un plexo nervioso debajo de la capa de Bowman. Las fibras nerviosas de este plexo pierden sus células de Schwann al pasar al epitelio corneal, a través de aperturas en la capa de Bowman. Las terminales axonales dentro del epitelio están envueltas por procesos de las células epiteliales. (16) Se ha reportado neuropatía trigeminal en pacientes con Sjögren primario. (2) Incluso se han reportado cambios morfológicos anormales

en los nervios corneales sub-basales (4,6,8,) y sensibilidad corneal alterada (hipo o hiperestesia) (3, 5,6,7,8 y 9) en pacientes con alteraciones de la superficie ocular como el ojo seco.

Aún no está claro si la sensibilidad corneal anormal en pacientes con ojo seco es la razón de la hiposecreción o sólo el resultado de la resequedad de la superficie.

Anatómicamente los nervios sensitivos de la superficie ocular pertenecen a grupos mielinizados delgados (Tipo A δ) y fibras no mielinizadas (Tipo C). Algunos estudios electrofisiológicos sugieren que estos receptores tienen diferente sensibilidad ante estímulos mecánicos, químicos y térmicos. Adicionalmente se han encontrado terminales nerviosas mecanoreceptoras de bajo umbral en el limbo. Los estímulos mecánicos de corta duración activan predominantemente los mecanoreceptores más rápidos de tipo A δ , mientras que los nociceptores polimodales se activan por energía mecánica cuasi-nociva, calor e irritantes químicos exógenos.(10) Se piensa que la estimulación aferente reducida que resulta de una sensibilidad corneal disminuida es la responsable de la reducción en la producción de la lágrima en el ojo seco. (11). Se ha demostrado que pacientes con ojo seco tienen sensibilidad disminuida medida con el estesiómetro de Cochet Bonnet (3, 4, 6).

Existe un estudio que muestra la importancia de medir la sensibilidad conjuntival encontrándola mucho más disminuida que la corneal en los pacientes con ojo seco. (1). Probablemente esta diferencia se deba al patrón de inervación sensorial entre la córnea y la conjuntiva. La córnea contiene exclusivamente terminaciones nerviosas libres, las cuales son numerosas en el epitelio y la densidad de estas terminaciones decrece marcadamente al pasar a la conjuntiva y las terminaciones nerviosas de epitelio conjuntival están más distantes de la superficie, y por lo tanto menos expuestas a estímulos que la córnea (12). La literatura actual sobre la superficie ocular en ojo seco se encuentra restringida a la sensibilidad corneal y pone menos atención a la sensibilidad conjuntival. (9).

La hipoestesia conjuntival se ha asociado a mayor duración de la enfermedad de superficie ocular y a mayor intensidad de síntomas oculares, particularmente "resequedad"; y también está asociada con deficiencia de la producción y estabilidad de la película lagrimal. Esto puede deberse a que la conjuntiva también está directamente involucrada en la regulación de la película lagrimal. Las células caliciformes de la conjuntiva secretan mucina hacia la película lagrimal y tienen inervación sensorial específica.(13)

La estimulación de terminaciones nerviosas sensoriales de la conjuntiva incrementan las fases de agua, mucina y proteína en la película lagrimal, y la sustancia P juega un importante rol en este mecanismo de regulación neurogénica para la secreción de lágrima. (14). Por lo tanto es probable que la hiposensibilidad conjuntival también juegue un papel importante en el uso crónico de medicamentos con conservador. El mecanismo exacto por el cual la sensibilidad de la superficie ocular se reduce en ojo seco es desconocida. La capacidad de las terminaciones nerviosas sensoriales para transducir una señal física de una intensidad determinada depende de la densidad y la integridad funcional de estas terminaciones en el área estimulada.

Los datos publicados acerca de la densidad de los nervios corneales en enfermedades de la superficie ocular como en el ojo seco ha sido controversial. Benitez del Castillo et al (4) y Villiani et al (6) han reportado conteos disminuidos de nervios sub-basales, mientras que Zhang et al (15), los ha reportado incrementados, y otros han reportado conteos similares en comparación con los controles. (8 y 9)

Existe incremento en la tortuosidad, ramificación y brote de los nervios sub-basales de pacientes con alteraciones de la superficie ocular (Sjögren y no Sjögren), lo cual es un indicador de regeneración nerviosa. (4, 6, 8 y 9). La causa de esta regeneración nerviosa no está clara. Existe evidencia de que la inflamación esté jugando un papel por medio de citocinas secretadas por células epiteliales y linfocitos infiltrados en la glándula lagrimal, que impiden una adecuada transmisión neuronal. La IL-1beta, ha mostrado ser causa de liberación de opioides, que se unen a los receptores opioides en las membranas neuronales e inhiben la secreción de la glándula lagrimal y pueden causar niveles aumentados de neurotrofina, dando pie a la regeneración de fibras nerviosas, con microneuromas y actividad anormal de los impulsos. (10). Por lo tanto la disestesia y el disconfort que reportan los pacientes con enfermedad de la superficie ocular, a pesar de la disminución de la sensibilidad, es más probablemente la consecuencia final de esta excitabilidad alterada. (1)

Por todo lo anterior, la sensibilidad corneal y conjuntival son medidas indirectas del estado anatómico y fisiológico de la superficie ocular, y en nuestro estudio estas medidas resultaron alteradas en los pacientes que se aplican de forma crónica gotas oftálmicas, en este caso hipotensores oculares.

Nuestros resultados fueron similares a los obtenidos en otro estudio (25) donde solo se midió la sensibilidad corneal. Este estudio propone mas no concluye una probable participación del cloruro de benzalconio como mecanismo etiológico. Se ha demostrado un efecto deletéreo del cloruro de benzalconio en la superficie ocular de animales y humanos, tanto in vivo como in vitro. Los conservadores tienen un efecto detergente en la capa lipídica de la película lagrimal y pueden reducir la densidad de células caliciformes en el epitelio conjuntival (24). Estos factores contribuyen a una reducción en la estabilidad de la película lagrimal, comprometiendo su habilidad para proveer de protección y factores tróficos a la córnea. Hacen falta más estudios que utilicen controles con hipotensores sin este conservador.

En este estudio se dan a conocer por primera vez los valores normales de sensibilidad corneal y conjuntival en un grupo de mexicanos sanos. Pero el autor piensa que probablemente aún en este grupo la sensibilidad conjuntival se encuentra levemente disminuida por el simple hecho de encontrarse en una ciudad con altos índices de contaminación.

En una segunda etapa de este estudio intentaremos encontrar diferencias en la sensibilidad de acuerdo al tiempo de uso y número de aplicaciones de hipotensores oculares.

16. Limitaciones.

El estesiómetro de Cochet-Bonnet explora únicamente la sensibilidad mecánica y tiene limitaciones en su sensibilidad y reproducibilidad, así como poder discriminativo disminuido.

Los cambios en la película lagrimal alteran la intensidad del estímulo que alcanza a la córnea; debido a que se espera que una película lagrimal normal actúe como un filtro a las fuerzas mecánicas, la disminución de su grosor y viscosidad puede reducir este filtro aumentando la transmisión de la fuerza a las terminaciones nerviosas de manera que el mismo estímulo puede ser percibido más intensamente en ojo seco.

El estímulo que genera el estesiómetro de Cochet-Bonnet, es un estímulo nocivo táctil, que activa principalmente fibras mecanorreceptoras a diferencia de otros estesiómetros que usan estímulos neumáticos, termales y mecánicos, y han reportado resultados variables, con respecto al estesiómetro de Cochet-Bonnet.

17. Conclusiones.

La sensibilidad corneal y conjuntival son medidas indirectas del estado anatómico y fisiológico de la superficie ocular

La sensibilidad corneal y conjuntival se encuentran disminuidas en los pacientes que utilizan hipotensores oculares de manera crónica.

Estos resultados podrían explicar la ausencia de correlación entre los signos clínicos y los síntomas que comúnmente se observan en los pacientes tratados para el glaucoma o la hipertensión intraocular.

18. Bibliografía.

1. Toker E, Asfuroglu E. Cornea and Conjunctival Sensitivity in Patients With Dry Eye: The Effect of Topical Cyclosporine Therapy. *Cornea* 2010; 29: 133-140
2. Tajima Y, Mito Y, Owada Y, et al. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome in Japanese patients. *Intern Med.* 1997;36:690–693.
3. Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea.* 1996;15:235–239.
4. Benitez del Castillo JM, Wasfy MAS, Fernandez C, et al. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:3030–3035.
5. Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2341–2345.
6. Villiani E, Galimberti D, Viola F, et al. The cornea in Sjögren's syndrome: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:2017–2022.
7. Benitez-del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, et al. Relation between corneal innervations with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:173–181.
8. Tuisku IS, Konttinen YT, Konttinen LM, et al. Alterations in corneal sensitivity and nerve morphology in patients with primary Sjögren's syndrome. *Exp Eye Res.* 2008;86:879–885.
9. Situ P, Simpson T, Jones LW, et al. Conjunctival and corneal hyperesthesia in subjects with dryness symptoms. *Optom Vis Sci.* 2008;85:867–872.
10. Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res.* 2004;78:513–525.
11. Mathers WD. Why the eye become dry: a cornea and lacrimal gland feedback model. *CLAO J.* 2000;26:159–165.
12. Ruskell GL. Innervation of the conjunctiva. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1985;104:390–395.
13. Dartt DA, McCarthy DM, Mercer HC, et al. Localization of nerves adjacent to goblet cells in rat conjunctiva. *Curr Eye Res.* 1995;14:993–1000
14. Kovacs I, Ludany A, Koszegi T, et al. Substance P released from sensory nerve endings influences tear secretion and goblet cell function in the rat. *Neuropeptides.* 2005;39:395–402.
15. Zhang M, Chen J, Luo L, et al. Altered corneal nerves in aqueous tear deficiency viewed by in vivo confocal microscopy. *Cornea.* 2005;24: 818–824.
16. Kumar R, Koenig S, Covert D. Corneal Sensation After Descemet Stripping and Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2010; 29: 13-18.
17. Du Toit Renée, et al. Diurnal Variation of Corneal Sensitivity and Thickness. *Cornea* 2003; 22(3) 205-209.
18. Leung E, Medeiros F, Weinreb R. Prevalence of Ocular Surface Disease in Glaucoma Patients. *J Glaucoma* 2008; 17: 350-355.
19. Schwartz DE. Corneal sensitivity in diabetics. *Arch Ophthalmol* 1974;91:174-8.
20. Martin XY, Safran AB. Corneal hypoesthesia. *Surv Ophthalmol* 1988;33:28-40.

21. Souza-Alvarenga L, Et al. Usefulness of corneal esthesiometry for screening diabetic retinopathy. *Rev Saúde Pública* 2003; 37(5): 609-615.
22. Baudouin C, de Lunardo C. Short-term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:39–42.
23. Yee RW. The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18: 134–139.
24. Herreras JM, Pastor JC, Calonge M, et al. Ocular surface alteration after long-term treatment with an antiglaucomatous drug. *Ophthalmology*. 1992;99:1082–1088.
25. Van Went C, Et al. Corneal sensitivity in patients treated medically for glaucoma or ocular hypertension. *J Fr Ophtalmol*. 2011;34(10): 684-690.