

ACTIVIDAD NEUROGÉNICA EN EL OJO SECO

Laksmi Andrea Lara Ordoñez

RESUMEN

El ojo seco se caracteriza por una deficiencia en la película lagrimal, que conlleva a un daño en el epitelio y a la pérdida de la homeostasis en la superficie ocular. Se han reconocido varios receptores y neuropeptidos en las fibras nerviosas de la unidad funcional lagrimal (UFL), que regulan la respuesta inflamatoria neurogénica, siendo una de las causas y/o consecuencias de la enfermedad de ojo seco. La superficie ocular puede alterarse por diferentes mecanismos, causando síntomas y trastornos visuales asociados a la inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial en la superficie ocular, generando un proceso inflamatorio neurogénico. La inflamación en general, es la respuesta del tejido frente a una agresión, física, química, traumática, infecciosa o por una reacción inmunológica. En la inflamación, los nociceptores, actúan en la detección de los estímulos dolorosos en el ojo seco, en respuesta, se identificaron unos receptores neurogénicos: Sustancia P (SP), péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP), Péptido intestinal vasoactivo (VIP) y Neuropeptido NPY, son neuropeptidos que se localizan en la UFL (cornea, conjuntiva, glándula lagrimal y glándulas de meibomio), su función es modular la inflamación neurogenica, mediar los estímulos dolorosos y la vasodilatación en el ojo seco.

Palabras claves: Ojo seco, inflamación neurogénica, nociceptores, neuropeptidos.

ABSTRACT

Dry eye is characterized by a deficiency in the tear film, leading to damage to epithelium and loss of homeostasis in the ocular surface. They have been recognized several receptors and neuropeptides in nerve fibers of the lacrimal functional unit (UFL), which regulate the neurogenic inflammatory response, one of the causes or consequences of dry eye disease. Ocular surface can be altered by different mechanisms, causing symptoms and visual disturbances associated with the instability of the tear film with potential damage to the ocular surface, producing a neurogenic inflammation. Inflammation in general is facing the tissue response to aggression, physical, chemical, traumatic, infectious or immunological reaction. In inflammation, nociceptors act in the detection of painful stimulation in dry eye, in response, a neurogenic receptors were identified: vasoactive substance P (SP),

gene related peptide calcitonin (CGRP), intestinal peptide (VIP) and neuropeptide NPY are neuropeptides are located in the UFL (cornea, conjunctiva, lacrimal gland and meibomian glands), its function is to modulate neurogenic inflammation, pain stimuli and mediate vasodilation in dry eye.

Keywords: Dry eye, neurogenic inflammation, nociceptors, neuropeptides.

El ojo seco es una patología frecuente en todo el mundo, y subdiagnosticada a menudo; sin embargo los datos revelan que la prevalencia se encuentra dentro del rango de 5-30% en la población de 50 años o más, siendo mayor en las mujeres que en los hombres (1). En múltiples investigaciones se ha estudiado su causa, que incluye factores ambientales, medicamentos, nutrición, así como factores endógenos asociados. Esta revisión, se centra en entender el proceso inflamatorio asociado con la actividad nerviosa de la superficie ocular, explicando la actividad neurogénica en el ojo seco. “El ojo seco es una patología multifactorial de la película lagrimal y de la superficie ocular, que causa síntomas y trastornos visuales asociados a la inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial en la superficie ocular, acompañado de inflamación ocular e hiperosmolaridad” (1)

Se reconoce el ojo seco, como un trastorno de la unidad funcional lagrimal (UFL), sistema integrado formado por las glándulas lagrimales, la superficie ocular (cornea, conjuntiva y glándulas de meibomio) y los párpados, así como los nervios sensoriales y motores que los conectan (1). Su función general es conservar la integridad de la película lagrimal, la transparencia de la córnea y la calidad de la imagen que se proyecta en la retina (2). Pero una enfermedad o daño de alguno de los componentes de la UFL (los nervios sensoriales aferentes, los nervios motores y autónomos eferentes, y las glándulas secretorias lagrimales) pueden desestabilizar la película lagrimal y producir enfermedad de la superficie ocular (3).

El sistema homeostático de la UFL, se puede alterar por condiciones externas como los factores ambientales (humedad baja, viento, condiciones de trabajo, tóxicos), las infecciones o los traumatismos (incluida la cirugía de la córnea) (4). También puede ser afectado por causas internas como enfermedades inflamatorias que alteran a los tejidos de soporte, por alteraciones en la dinámica palpebral, por alteraciones asociadas a la inervación ya sea a nivel central o periférico, o por los efectos adversos de los fármacos (5), (4). La secreción lagrimal refleja en respuesta a una irritación ocular es considerada como el mecanismo compensatorio inicial, pero con el tiempo, la inflamación acompaña la disfunción secretora crónica y una disminución en la sensación corneal eventualmente compromete la respuesta refleja, altera la composición lagrimal y retarda la claridad visual, dando como resultado una inestabilidad lagrimal (1).

Uno de los mecanismos en los que la superficie ocular se puede alterar, es por un aumento en la osmolaridad, conocido como hiperosmolaridad lagrimal (La principal causa, es el desequilibrio debido a una reducción en la producción de lágrima y/o a un aumento en la evaporación (1).) generando daños en el epitelio superficial, cuando un líquido es hiperosmolar, pierde la capacidad de humectabilidad y por lo tanto no lubrica el epitelio, cuando ocurre el parpadeo hay daño celular y liberación de los mediadores inflamatorios en la lágrima. El daño epitelial involucra apoptosis celular, pérdida de células caliciformes por efecto osmótico y el trastorno de la expresión de la mucina, que lleva a la inestabilidad de la película lagrimal (1).

De acuerdo con DEWS, la actividad trigeminal refleja es la base de la actividad neurogénica (1). Toda inflamación neurogénica es originada por un estímulo traumático de las neuronas periféricas y que produce la liberación de neuropeptidos que afectan la permeabilidad vascular y que ayudan a iniciar reacciones proinflamatorias e inmunes en el lugar de la lesión (6). El nervio trigémino llamado el quinto par (V par) (7). Contiene Neuropeptidos: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina, (CGRP), sustancia P (SP), neuropeptido Y (NPY), péptido intestinal vasoactivo (VIP), neuroquinina A, Fibras nerviosas parasimpáticas productoras de acetilcolina; que actúan como receptores y mediadores de la inflamación neurogénica, se liberan frente a la estimulación refleja trigeminal (7).

El sistema trigémino vascular está compuesto por las estructuras craneales sensibles al dolor, uno de los síntomas en los pacientes con ojo seco (8). Los receptores que han sido identificados en la transmisión dolorosa, son los nociceptivos, actúan frente a la detección de los estímulos dolorosos (7), (9), son terminaciones nerviosas libres que responden a estímulos mecánicos; térmicos y químicos de alta intensidad (9), (10), ubicados en la piel, ojos, pulpa dental, músculos, articulaciones, sistema respiratorio, cardiovascular, digestivo, urogenital, cerebro y meninges (9). Los nociceptores se dividen en dos tipos, los receptores sensibles a los estímulos mecánicos y de temperatura, representados por las fibras C y las fibras A-delta cuya diferencia radica en el umbral de calor al que responden y a la velocidad de conducción del estímulo; el otro tipo de nociceptores son los receptores insensibles a los estímulos mecánicos, que responden al frío y a diferentes sustancias químicas y solo son sensibles tras un proceso inflamatorio. El segundo componente del sistema de dolor lo constituyen las fibras aferentes primarias (A-delta y C), estas fibras se encuentran en los nervios periféricos y transmiten el impulso nociceptivo desde la periferia hasta la médula espinal o en los pares craneales dirigiéndolo hacia los ganglios nerviosos craneales) (9), (11) tienen un proceso dinámico que implica múltiples e

interrelacionadas vías neuromoduladoras en el sistema nervioso periférico. La información nociceptiva del complejo trigeminocervical asciende a través del haz trigémino-hipotalámico directamente al hipotálamo. El tálamo desempeña un papel clave en la transmisión de la información nociceptiva, actúa como una estación central en el manejo de entrada de la información sensitiva y la modula (7). La actividad trigeminal refleja es responsable del incremento en la frecuencia del parpadeo y da una respuesta compensatoria creando un aumento en la sección lagrimal (1). La hiperosmolaridad lagrimal, induce un mayor lagrimeo y una mayor frecuencia del parpadeo, como mecanismo compensatorio o de defensa en los eventos compensadores del ojo seco (12).

En respuesta a un estímulo de los nociceptores, se identificaron unos receptores neurogénicos en el ojo: SP, CGRP, VIP y NPY, se encuentran localizados en la UFL (cornea (13), conjuntiva (14), glándula lagrimal (15), (12) y glándulas de meibomio (15).), se liberan y responden frente a estímulos nociceptores en el ojo seco. Estos neuropeptidos son liberados de las terminales de ciertos nervios sensoriales con función de neurotransmisor o modulador pro inflamatorio (4), (16). Se produce un incremento de las respuestas a estímulos térmicos, mecánicos y químicos (16). Responden a estímulos dolorosos (17), median la transmisión del dolor, la inflamación neurogénica y la vasodilatación en el ojo seco (4) A continuación se presenta la tabla 1 con el mecanismo de acción de los neurotransmisores de la UFL.

Neurotransmisores	Actividad Neurogénica
<p>Sustancia P (SP)</p>	<p>Es un biopéptido de 11 aminoácidos descrito por Von Euler y Gaddum en 1931 (17). Este nondecapéptido es liberado de las terminales de ciertos nervios sensoriales con función de neurotransmisor o modulador (16), (18). Se produce un incremento de las respuestas a estímulos térmicos y mecánicos. Responde a estímulos dolorosos (17), media la emesis, la transmisión del dolor, la inflamación neurogénica (19).</p> <p>La SP, es liberada a partir de las terminaciones periféricas de los nociceptores y produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, activación de la actividad fagocítica de neutrófilos y macrófagos, aumento de la producción y liberación de mediadores inflamatorios y liberación de histamina por los mastocitos (18), (19). Estos efectos contribuyen a mantener la respuesta inflamatoria y a la sensibilización de los nociceptores, aunque aparentemente la sustancia P no produce una activación directa de los mismos (19) & (20).</p>

<p>El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)</p>	<p>Es un péptido, está presente en el cuerpo con una amplia distribución tanto el sistema nervioso central como en el periférico. (21). El CGRP se encuentra en las fibras C y fibras alfa delta (Aδ) asociadas con los vasos sanguíneos. Las neuronas que contienen CGRP tienen origen en el ganglio trigeminal. (De él se emiten las tres ramas del nervio trigémino) (19).</p> <p>El CGRP, es liberado por estímulos nociceptivos térmicos, físicos, mecánicos y eléctricos (16), (21). Responde a la transmisión del dolor, produce vasodilatación (19), (21). Aumenta la liberación y el efecto de la sustancia P y del glutamato (16).</p>
<p>Péptido intestinal vasoactivo (VIP).</p>	<p>Tiene un papel en la transmisión del estímulo doloroso. Se encuentra en abundancia en el sistema nervioso periférico, (20). El VIP produce vasodilatación. Las fibras VIP se localizan en la UFL. (22) & (20).</p>
<p>Neuropeptido Y (NPY)</p>	<p>Es un péptido de 36 aminoácidos. El Neuropeptido NPY se encuentra localizado en el sistema nervioso central SNC y periférico (20), (23). Se libera en respuesta a un estímulo irritante (24). Estos péptidos también contribuyen a aumentar la sensación dolorosa en el proceso de la inflamación neurogénica (25). Es capaz de potenciar la acción vasoconstrictora de otros neurotransmisores o induciendo liberación de histamina (20).</p>

Tabla No 1. Neurotransmisores de la UFL.

En la inflamación neurogénica del ojo seco hay una liberación local y una despolarización en las neuronas aferentes, donde están presentes los receptores y mediadores inflamatorios (26). Ferrer en el 2009, indica en varios estudios algo similar, sustenta la noción de que la liberación de la SP y el CGRP, están implicados en el proceso inflamatorio neurogénico y que estos neuropeptidos actúan como mediadores pro inflamatorios (25). Por otra parte, las sustancias químicas que son liberadas en el proceso inflamatorio como la bradicinina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos, acetilcolina, serotonina; actúan sobre los nociceptores y modulan la transmisión de la sensación dolorosa. Las enzimas implicadas en la regulación de la síntesis de estas sustancias también desempeñan un papel indirecto en la regulación de la sensación dolorosa (11) un síntoma presente en pacientes de ojo seco.

Como ya fue mencionado uno de los procesos que se presenta en la inflamación neurogénica es la despolarización de los terminales periféricos neuronales, se da por el ingreso de iones de sodio positivos, que disminuye la diferencia de cargas a ambos lados de la membrana plasmática, proceso dinámico que implica múltiples e interrelacionadas vías neuromoduladoras en el sistema nervioso (27), (28). En estudios sobre modelos neuronales, la capsaicina produce una despolarización de la membrana celular causada por el ingreso masivo de Ca^{++} , y otros iones como el Na^+ y el K^+ que provocan inflamación local y dolor (29), (25). Otros estudios, indican que el CGRP y la liberación de varios neuropeptidos están implicados en la despolarización de las terminaciones sensitivas (11).

De acuerdo con Armero en el 2004, los neuropéptidos (SP, CGRP, VIP y el NPY), son producidos y liberados principalmente por las fibras tipo C en respuesta a estímulos térmicos, microbianos, mecánicos y químicos (11). La presencia y liberación de estos péptidos por las terminales sensoriales demuestran su capacidad de inducir algunos de los signos de la inflamación aguda en el ojo seco, incluyendo la vasodilatación y la extravasación plasmática, la vasodilatación se hace visible como un enrojecimiento y la extravasación del plasma aparece como una tumefacción en el lugar lesionado (7), (26). Las fibras aferentes nociceptivas han sido identificadas y son parte de la llamada inflamación neurogénica: la vasodilatación y la extravasación del plasma, dichos signos son mediados por neuropeptidos vasoactivos (SP, CGRP), que son liberados por las terminales periféricas de los nociceptores activados (26).

Además de la sustancia P y el CGRP, el NPY, es liberado en respuesta a un estímulo irritante (24), (26). Estos péptidos también contribuyen a aumentar la sensación dolorosa del proceso de inflamación neurogénica en el ojo seco. Otros agentes proalérgicos como el factor de crecimiento nervioso (NGF), los protones, la histamina, las citoquinas, las prostaglandinas, el glutamato y el Adenosin trifosfato (ATP) también contribuyen a mantener la inflamación neurogénica (25). Estas moléculas sensibilizan los nociceptores bien mediante la regulación directa de la actividad de receptores presentes en la membrana de las neuronas, también por medio de una activación de cascadas en la señalización intracelular o a través de las vías neuromoduladoras del sistema nervioso periférico, conocido como despolarización (11).

En conclusión, la inflamación neurogénica, tiene una participación neuronal, e independientemente de que la inicie, es un fenómeno que requiere de la participación activa del sistema nervioso y el sistema inmune. Los dos, están involucrados puesto que ambos se estimulan y se refuerzan. La inflamación neurogénica contribuye de forma esencial en la etiología de diversas patologías,

entre ellas el ojo seco, aunque falta más respaldo experimental y más avances sobre el tema, las pruebas indican que la inflamación neurogénica es un proceso que está presente en la sequedad ocular. Varios receptores y neuropéptidos han sido reconocidos en las fibras nerviosas de la UFL.

Los nociceptores están implicados en la detección de los estímulos dolorosos en el ojo seco, en respuesta, los receptores neurogénicos identificados son: SP, CGRP, VIP y NPY, estos neuropeptidos localizados en la UFL, modulan la transmisión del dolor, la inflamación neurogénica y la vasodilatación, también tienen la capacidad de inducir algunos de los signos de la inflamación aguda en el ojo seco, incluyendo la vasodilatación y la extravasación plasmática, la vasodilatación se hace visible como un enrojecimiento y la extravasación del plasma aparece como una tumefacción en el lugar lesionado. Otros agentes proalgésicos como el factor de crecimiento nervioso (NGF), los protones, la histamina, las citoquinas, las prostaglandinas, el glutamato y el Adenosin trifosfato (ATP) también contribuyen a mantener la inflamación neurogénica.

Sería importante que en un futuro se abrieran tratamientos terapéuticos, que demuestren un progreso en la compensación del sistema nervioso y el sistema inmune, tratando la inflamación neurogénica en el ojo seco y en particular, a los receptores neuronales que contribuyen a ella y los mecanismos responsables de su potenciación inflamatoria.

Referencias:

1. DEWS. Definición y clasificación de la enfermedad de ojo seco. 2007.
2. Stern Michael E. Ojo seco: ¿Enfermedad o consecuencia natural de la edad? Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2005.
3. Stern ME BRFRea. The pathology of dry eye: The interaction between the ocular surface and lacrimal glands. Cornea. 1998.
4. Merayo Lloves J. Conceptos Actuales en Ojo Seco. Madrid; 2006.
5. Castillo Eva Vico JMB. 2003.
6. Desc. Descripción en ciencias de la salud.; 2015.
7. Zarco Montero Luis Alfonso PFMSP, GLN. Sistema trigémino vascular. 2012.
8. Gálvez Tello JF LRMYE. Ojo seco: diagnóstico y tratamiento. 2008.
9. Avila Vera CA. Comportamiento de los niveles plasmáticos de la sustancia p (sp) y de beta-endorfinas, en pacientes con migraña tratados con acupuntura vs sumatriptan. 2009.
10. Gonzalez Oscar GETR. Fisiopatología Del Dolor. 1998; 3(1).
11. Muriel Armero SMRRGSR. Bases genéticas del dolor. 2004; 1.3(11).

12. Jorge RB. Pelicula Lagrimal Bioquimica y fisiologica. 2011.
13. Nichida T. Cornea. In: Krachmer, Jay. Mannis, Mark. Holland, Edgard. Cornea. Fundamental, Diagnosis and Management. Fundamentals, Diagnosis and Management. 2005; 1.4.
14. Daniel D. The Conjunctiva: Anatomy and Phisiology. Fundamentals, Diagnosis and Management. 2005; 1,40.
15. Beuerman RW SM. Neurogenic inflammation: a first line of defense for the ocular surface.. ; 2005.
16. Romera E PMPMM. Neurofisiología del dolor. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2000.
17. Iversen IL. Pharmacology: substance P equals pain substance? Nature. 1998.
18. Antonio M. Fisiopatología del dolor crónico: de la periferia al cortex cerebral. 2007.
19. Millán Guerrero Rebeca PLAPCM. Migraña Una revisión de la fisiopatogenia y alternativa terapéutica futura. 2003 Mayo; 139(4).
20. Flórez P. Neurotransmisión en el sistema nervioso central. 2008.
21. Michel V. Fisiopatología de la migraña. 2013; 29(1).
22. Dinerstein Alejandro BM. El dolor en el recién nacido prematuro. ; 1998.
23. Tébar Massó Francisco GAMGPD. Regulación del apetito: nuevos conceptos. 2003; 1.
24. Peters EM EMHJSKea. Neuropeptide control mechanism in cutaneous biology physiological and clinica significance. 2006.
25. Antonio M. Inflamación neurogénica. 2009; 75(2).
26. Muriel Villoria GR. Bases de la fisiología del dolor. 2010.
27. López Hernández Estela CGD. La excitabilidad neuronal y los canales de potasio. 2008.
28. García Emilio J. Mecanismos neuronales en los niveles molecular y celular. 2013.
29. Caviedes Javier GJMMGC. Efecto de la capsaicina sobre la proliferación y ciclo celular de fibroblastos pulpaes humanos. 2002.
31. Stevenson W. International Dry Eye Workshop. Epidemiology of Dry Eye Disease.. ; 2007.
32. Álvarez MFR. El síndrome de ojo seco: ¿un proceso inflamatorio crónico?. ; 2005.
33. Obata H YSHHMR. Histological study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. Ophthalmology. ; 1995.
34. Bermudez. Que es el ojo seco.. ; 2010.
35. Baudouin. Nuevos esquemas para comprender mejor las sequedades oculares Boletín de la Soc. Oftalmo. Madrid - N.º 47;; 2007.
36. Pflugfelder SC JDJZAAMD. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. ; 1999.
37. Wilson S. Inflammation : a unifying theory for the origin of dry eye syndrome. ;

2003.

38. Baudouin C. "Dry eye: an unexpected inflammatory disease". Arch Soc Esp Oftalmol. ; 2001.
39. Battat L MADDPS. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. Ophthalmology. ; 2001.
40. Gilbard JP RS. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. Ophthalmology. ; 1990.
41. Moss SE KRKB. Incidence of dry eye in an older population. Nishida T, Nakamura M, Konma T, et al. [Neurotrophic keratopathy--studies on substance P and the clinical significance of corneal sensation. ; 2004.
42. JP G. Tear film osmolarity and keratoconjunctivitis sicca.. ; 1985.
43. Gilbard JP RS. Changes in tear ion concentrations in dry-eye disorders.. ; 1994.
45. Rolando M. El círculo vicioso de la inflamación de la superficie ocular La inflamación es un estado que se perpetúa y se preserva, explica un investigador.. ; 2008.
46. Khanal S TAMADCRK. Dry eye diagnosis. nvest Ophthalmol Vis Sci. ; 2008.
47. Sanz MS. Ojo seco neurodependiente. ; 2007.
49. Schein OD MBTJea. Prevalence of dry eye among the elderly. Am J Ophthalmol. ; 2005.
50. Yela EGTJLRMA. Ojo seco: diagnóstico y tratamiento. ; 2005.
51. Aguilar A. Ojo seco: Manual sobre fisiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires. ; 2006.
52. Damato B,ea. "Senile atrophy of the human lacrimal gland: the contribution of chronic inflammatory disease". ; 2005.
53. Santodomingo J. Ojo seco. ; 2010.
54. Sibony PA WBMCJF. Vasoactive intestinal polypeptide and the innervation of the human lacrimal gland. Arch Ophthalmology. ; 2009.
55. Dartt DA. Regulation of mucin and fluid secretion by conjunctival epithelial cells. ; 2007.
56. Lemp iA. Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes M. ; 2011.
57. Ogawa Y. Dry eye disease and inflammation. ; 2013.
58. John D. Sheppard MM. Dry eye syndrome. ; 2013.