



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

ANÁLISIS DE DOS TRATAMIENTOS PARA EL MANEJO DE  
QUERATOCONJUNTIVITIS SUPERFICIAL CRÓNICA INMUNOMEDIADA EN  
CANINOS BASADA EN CORTICOTERAPIA Y LA UTILIZACIÓN DE  
CICLOSPORINA 1% O TACROLIMUS 0.03% EN LA CLÍNICA VETERINARIA  
DOGTOR'S CAT UBICADA EN EL DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO.

Trabajo de Titulación presentado en conformidad con los requisitos  
establecidos para optar por el título de Médico Veterinario y Zootecnista

Profesor guía

Freddy Proaño Pérez, Ph.D.

Autor

Francisco Javier Rosero Vizcarra

2016

## DECLARACIÓN DEL PROFESOR GUÍA

“Declaro haber dirigido este trabajo a través de reuniones periódicas con el estudiante, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación”

---

Freddy Proaño Pérez, Ph.D.

PROFESOR GUÍA

CC. 1002081162

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

“Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes”

---

Francisco Javier Rosero Vizcarra

CC. 1723126775

## AGRADECIMIENTOS

A Andrés Ortega y Priscila Aguirre, por la amistad y por encaminarme en la mejor aventura de mi vida, la Medicina Veterinaria.

A Gilberto Villacis (†), Martha Naranjo, Jorge Grijalva y Eduardo Aragón por haber enriquecido mis primeros pasos en la carrera.

A Washington Benítez, Freddy Proaño, Jorge Ron, Elizabeth Minda y Maritza Celi que inculcaron el sentido de la investigación y la importancia de la carrera en la Salud Pública.

A Esteban Mier y Natalia Izurieta, mis mentores, maestros y apoyo incondicional para que este estudio se haya podido realizar.

A María José Amores, Tanía Villagrán, Renán Mena, Graciela Estrada, Diego Vela y Ana Dávila que la exigencia y el valor de sus conocimientos se quedan en la mente y en el corazón.

A mis amigos incondicionales Carla Rengel y José Luis Izurieta por haber compartido cada momento de esta aventura, por el apoyo incondicional y por todas las noches de estudio.

## DEDICATORIA

A Dios, por haberme dado este sentimiento de amor tan grande por los animales.

A mis padres y hermana, por haber sido mi pilar, sobre todo en los momentos más difíciles.

A Raulito y Eladina, por ser los seres más maravillosos sobre la tierra y haber inculcado el amor a los seres vivos.

A la persona que llena mi vida y mi corazón, mi mejor amigo, mi todo, te amo.

## RESUMEN

La Queratoconjuntivitis Superficial Crónica Inmunomediada (QSCI) es una inflamación bilateral de la córnea, su etiología exacta es desconocida; sin embargo, tiene una base inmunológica, es influenciada por la radiación ultravioleta y presenta un alto componente racial. El objetivo de este estudio fue analizar dos tratamientos terapéuticos para el manejo de QSCI en caninos, el tratamiento control estuvo basado en el uso de Corticoterapia (Acetonida de Triamcinolona) y Ciclosporina A al 1%, comparada con el tratamiento experimental basado en Corticoterapia y Tacrolimus (Tacroz®) 0.03%. En total 47 caninos iniciaron el estudio, los cuales fueron diagnosticados con QSCI al examen oftalmológico completo en la Clínica Veterinaria Dogtor'sCat de la ciudad de Quito; 7 pacientes abandonaron el estudio quedando 40 caninos hasta el final, los cuales fueron divididos en dos grupos iguales, cada paciente de ambos grupos fue monitoreado por un lapso de 75 días después de iniciado el tratamiento. El 50% de pacientes del estudio fue de la raza Pastor Alemán, 20% fueron caninos mestizos con una base fenotípica de Pastor Alemán, dejando a las demás razas distribuidas en el 30% restante; se determinó que la edad de mayor presentación fue entre las edades de 3 a 5 años (45%). Al evaluar los resultados los 2 tratamientos se pudo demostrar que existe diferencia significativa ( $Chi^2 = 13.53 > 7.81$ ), los pacientes sometidos al tratamiento experimental presentaron una mejor respuesta; adicionalmente, los resultados demostraron que no existe diferencia significativa en la presentación de la patología en un determinado ojo ( $Chi^2 = 3.15 < 7.81$ ). En conclusión, este estudio demostró que el uso de Tacrolimus (Tacroz®) 0.03% como terapia inicial, disminuye los signos clínicos de pacientes con QSCI y es una alternativa más económica que la terapia convencional basada en el uso de la Ciclosporina A al 1%.

### Palabras claves:

Tacrolimus, Ciclosporina A, Queratoconjuntivitis Superficial Crónica Inmunomediada, caninos

## ABSTRACT

The Immune-mediated Chronic Superficial keratitis (CSK) is a bilateral inflammation of the cornea and its etiology is unknown; however, it has an immunological origin, it is influenced by ultraviolet radiation and it has a high breed component. The aim of this study was to analyze two therapeutic treatments in dogs with CSK, the control group was based on the use of Corticosteroid (triamcinolone acetonide) plus Cyclosporine A 1%, and the experimental group was based on Corticotherapy plus Tacrolimus (Tacroz®) 0.03%. In total 47 dogs started the study, all of them were diagnosed with CSK by applying the complete ophthalmological examination at the Dogtor's Cat Veterinary Clinic in Quito; 7 patients dropped and 40 remaining until the end. Two equal groups were formed and each patient was monitored for a period of 75 days after starting treatment. The 50% of patients in the study were German Shepherd breed, 20% were mixed breed with a base phenotypic of German Shepherd, and the remaining 30% were other breed; the higher age frequency was between 3 to 5 years (45%). The results demonstrated a significant difference ( $\chi^2 = 13.53 > 7.81$ ) between two treatments, patients undergoing the experimental group showed a better response. In addition, the results showed that there is no significant difference in the presentation of this pathology in a particular eye ( $\chi^2 = 3.15 < 7.81$ ). In conclusion, this study showed that Tacrolimus (Tacroz®) 0.03% as initial therapy reduces clinical signs in patients with CSK and represents a lower price alternative in relation to the conventional therapy based Cyclosporine A 1%.

### Key words:

Tacrolimus, Cyclosporine A, Immune-mediated Chronic Superficial keratitis, canine

# ÍNDICE

<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCION .....</b>	<b>1</b>
1.1 JUSTIFICACIÓN .....	1
1.2 OBJETIVOS .....	2
1.2.1 OBJETIVO GENERAL .....	2
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	2
1.3 HIPÓTESIS .....	3
<b>CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....</b>	<b>4</b>
2.1 ANATOMÍA DEL OJO .....	4
2.2 LA CÓRNEA.....	5
2.2.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA CÓRNEA .....	5
2.2.2 HISTOLOGÍA CORNEAL.....	6
2.2.3 NUTRICIÓN CORNEAL.....	7
2.2.4 INMUNOLOGÍA CORNEAL .....	8
2.2.4.1 TRASTORNOS OCULARES CRÓNICOS, AUTOINMUNIDAD Y RECEPTORES DE TIPO TOLL.....	9
2.2.5 REACCIONES PATOLÓGICAS DE LA CÓRNEA .....	10
2.2.5.1 EDEMA CORNEAL.....	10
2.2.5.2 VASCULARIZACIÓN CORNEAL.....	11
2.2.5.3 FIBROSIS CORNEAL.....	11
2.2.5.4 MELANOSIS CORNEAL .....	12
2.2.5.5 INFILTRACIÓN ESTROMAL CON GLÓBULOS BLANCOS .....	13
2.2.5.6 MALACIA ESTROMAL .....	13
2.2.5.7 ACUMULACIÓN DE SUSTANCIAS ANORMALES DENTRO DE LA CÓRNEA.....	14



2.3 QUERATOCONJUNTIVITIS SUPERFICIAL CRÓNICA	
INMUNOMEDIADA.....	15
2.3.1 ETIOLOGÍA .....	15
2.3.2 PATOGENIA.....	16
2.3.3 DIAGNÓSTICO.....	17
2.3.3.1 ULCERAS CORNEALES EN PROCESO DE CURACIÓN CON	
TEJIDO DE GRANULACIÓN.....	18
2.3.3.2 QUERATOCONJUNTIVITIS SECA .....	19
2.3.3.3 QUERATITIS PIGMENTARIA.....	20
2.3.3.4 QUERATITIS INTERSTICIAL.....	21
2.3.3.5 EPISCLERITIS NODULAR .....	21
2.3.4 CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE QSCI.....	22
2.3.5 TRATAMIENTO .....	22
2.3.5.1 ACETONIDA DE TRIAMCINOLONA (ATRIBEN).....	23
2.3.5.2 CICLOSPORINA .....	23
2.3.5.3 TACROLIMUS .....	24
2.3.6 PREVENCIÓN.....	26

<b>CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>27</b>
3.1 UBICACIÓN GEOGRÁFICA Y/O URBANA .....	27
3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO .....	27
3.3 MATERIALES.....	28
3.3.1 MATERIALES Y REACTIVOS PARA EXAMEN	
OFTALMOLÓGICO.....	28
3.3.2 EQUIPOS PARA EXAMEN OFTALMOLÓGICO .....	29
3.4 MÉTODOS .....	29
3.4.1 EXAMEN OFTALMOLÓGICO.....	29
3.4.1.1 EVALUACIÓN DE REFLEJOS DE AMENAZA .....	29

3.4.1.2	DESENVOLVIMIENTO DEL PACIENTE O PRUEBA DE LABERINTO .....	29
3.4.1.3	REFLEJOS FOTOMOTORES PUPILARES .....	30
3.4.1.4	REFLEJOS: CORNEAL, TRIGÉMINO Y ABDUCENS .....	30
3.4.1.5	REFLEJO PALPEBRAL.....	30
3.4.1.6	REFLEJO SWINGING .....	30
3.4.1.7	REFLEJO DAZZLE .....	31
3.4.1.8	EVALUACIÓN CON FLUORESCEÍNA .....	31
3.5	IMPLEMENTACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS .....	32
3.5.1	TRATAMIENTO EXPERIMENTAL.....	32
3.5.2	TRATAMIENTO DE RUTINA .....	34
3.6	DISEÑO EXPERIMENTAL .....	37
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>		<b>38</b>
4.1	DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA.....	38
4.2	RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN OFTALMOLÓGICA .....	41
4.2.1	REFLEJO DE AMENAZA.....	41
4.2.2	DEAMBULACIÓN .....	41
4.2.3	TAMAÑO PUPILAR .....	41
4.2.4	REFLEJO FÚNDICO .....	42
4.2.5	REFLEJOS FOTOMOTORES PUPILARES.....	42
4.2.6	OTROS PARAMETROS .....	42
4.3	RESULTADOS SEGÚN EL GRADO DE AFECCIÓN .....	43
4.3.1	TRATAMIENTO EXPERIMENTAL (GRUPO 1).....	43
4.3.2	TRATAMIENTO CONTROL (GRUPO 2).....	44
4.4	EVALUACION DE LOS TRATAMIENTOS UTILIZADOS .....	45
4.4.1	RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EXPERIMENTAL .....	47
4.4.2	RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE RUTINA .....	51

4.4.3 REQUERIMIENTOS DE ACETONIDA DE TRIAMCINOLONA.....	55
4.5 ANÁLISIS COSTO – BENEFICIO ENTRE AMBOS TRATAMIENTOS .....	56
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES ..</b>	<b>57</b>
5.1 CONCLUSIONES .....	57
5.2 RECOMENDACIONES .....	58
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>62</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1.- Predisposición racial a la queratoconjuntivitis superficial crónica inmunomediada.....</i>	17
<i>Tabla 2.- Cronograma de evaluación, control y administración de fármacos en pacientes diagnosticados con QSCI.....</i>	28
<i>Tabla 3.- Diagrama para evaluación de QSCI en base a cuadrantes y fases de la enfermedad.....</i>	36
<i>Tabla 4.- Distribución de pacientes diagnosticados con QSCI según el sexo.....</i>	38
<i>Tabla 5.- Distribución de la población según la raza en pacientes con QSCI.....</i>	39
<i>Tabla 6.- Distribución de pacientes QSCI según edad.....</i>	40
<i>Tabla 7.-Resultados del examen oftalmológico para el diagnóstico de QSCI en base a la Ficha Oftalmológica.....</i>	43
<i>Tabla 8.-Distribución del grado de afección de QSCI en Fase Activa.....</i>	46
<i>Tabla 9.-Resultados del Tratamiento Experimental en base a la vascularización (Fase Activa) y pigmentación (Fase Secuelar).....</i>	50
<i>Tabla 10.-Resultados del tratamiento de rutina en base a la vascularización (Fase Activa) y pigmentación (Fase Secuelar).....</i>	55
<i>Tabla 11.- Requerimiento de Acetonida de Triamcinolona en el tratamiento de pacientes con QSCI aplicado en el grupo 1 y 2.....</i>	56

## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1.- Anatomía del ojo de perro.....</i>	4
<i>Figura 2.- Corte Histológico de Córnea.....</i>	6
<i>Figura 3.- Edema Corneal en canino.....</i>	10
<i>Figura 4.- Vascularización Corneal Superficial.....</i>	11
<i>Figura 5.- Melanosis Corneal – Pigmentación progresiva en canino de raza Pug.....</i>	12
<i>Figura 6.- Infiltración corneal estromal con presencia de células blancas en equino.....</i>	13
<i>Figura 7.- Malacia corneal (“derretimiento”) y edema estromal en caballo.....</i>	14
<i>Figura 8.- Degeneración corneal lipídica y edema en un perro con episcleritis.....</i>	15
<i>Figura 9.- Queratoconjuntivitis Superficial Crónica Inmunomediada.....</i>	16
<i>Figura 10.- Úlcera corneal central profunda (U).....</i>	18
<i>Figura 11.- Queratoconjuntivitis seca crónica.....</i>	19
<i>Figura 12.- Queratitis pigmentaria braquicefálica.....</i>	20
<i>Figura 13.- Episcleritis nodular granulomatosa.....</i>	21
<i>Figura 14.- Mecanismo de acción de la CsA.....</i>	24
<i>Figura 15.- Acción del Tacrolimus y CsA en la vía de la ciclofilina evitando la expansión clonal de los Linfocitos-T.....</i>	25

<i>Figura 16.- Evaluación del paciente T20 (HCN: 6360), en base a la ficha oftalmológica, con la ayuda de oftalmoscopia directa.....</i>	31
<i>Figura 17.- Colocación y evaluación con fluoresceína Paciente T20 – HCN: 6360.....</i>	32
<i>Figura 18.- Queratoconjuntivitis Superficial Crónica Inmunomediada – Tinción con fluoresceína. Paciente: C7 - HCN: 2684A.....</i>	32
<i>Figura 19.- Colocación de inyección subconjuntival de acetona de triamcinolona, previamente anestesiado localmente con tetracaína).....</i>	35
<i>Figura 20.- Distribución gráfica de pacientes con QSCI según edad en cuatro categorías.....</i>	40
<i>Figura 21.- Distribución gráfica de pacientes del Grupo 1 con QSCI según a la evaluación inicial oftalmológica.....</i>	44
<i>Figura 22.- Distribución gráfica de pacientes del Grupo 2 con QSCI según a la evaluación inicial oftalmológica.....</i>	45
<i>Figura 23.- Distribución gráfica de la presentación de QSCI para ambos ojos (OU), ojo derecho (OD) y ojo izquierdo (OS).....</i>	46
<i>Figura 24.- Distribución gráfica de pacientes del Grupo 1 con QSCI según la evaluación oftalmológica en el primer control (día 15).....</i>	48
<i>Figura 25.- Distribución gráfica de pacientes del Grupo 1 con QSCI según la evaluación oftalmológica en el segundo control (día 45).....</i>	49
<i>Figura 26.- Distribución gráfica de pacientes del Grupo 1 con QSCI según la evaluación oftalmológica en el tercer control (día 75).....</i>	49
<i>Figura 27.- Distribución gráfica de pacientes del Grupo 2 con QSCI según la evaluación oftalmológica en el primer control (día 15).....</i>	52
<i>Figura 28.- Distribución gráfica de pacientes del Grupo 2 con QSCI según la evaluación oftalmológica en el primer control (día 45).....</i>	53

*Figura 29.-* Distribución gráfica de pacientes del Grupo 2 con QSCI según la evaluación oftalmológica en el primer control (día 15)..... 54

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>BID</b>	Aplicación de un fármaco cada 12 horas.
<b>CPA</b>	Células presentadoras de antígeno.
<b>CsA</b>	Ciclosporina A
<b>CSK</b>	Queratoconjuntivitis superficial crónica, por sus siglas en inglés <i>Chronic Superficial keratitis</i>
<b>FA</b>	Fase activa
<b>FS</b>	Fase secuelar
<b>IgA</b>	Inmunoglobulina A
<b>IL-1</b>	Interleucina 1
<b>IL-2</b>	Interleucina 2
<b>NF-kB</b>	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.
<b>OD</b>	Ojo derecho
<b>OS</b>	Ojo izquierdo
<b>OU</b>	Ambos ojos.
<b>PG</b>	Prostaglandina
<b>PRN</b>	Aplicación de un fármaco según necesidad o criterio médico.
<b>QCS</b>	Queratoconjuntivitis seca
<b>QSCI</b>	Queratoconjuntivitis superficial crónica inmunomediada.
<b>TID</b>	Aplicación de un fármaco cada 8 horas.
<b>TLR</b>	Receptor de tipo Toll.
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral alfa



## **CAPÍTULO I: INTRODUCCION**

La Queratoconjuntivitis Superficial Crónica Inmunomediada (QSCI) conocida comúnmente como "*pannus*", es una inflamación bilateral de la córnea, se trata de una lesión progresiva y proliferativa, que comienza en el limbo temporal inferior. La etiología exacta es desconocida; sin embargo, tiene una base inmunológica y es influenciada por la radiación ultravioleta. Las razas predisponentes a esta enfermedad son Greyhound y Pastor Alemán, pero puede afectar a cualquier raza de perro (Gough & Thomas, 2004, p.97; Maggs, Miller, & Ofri, 2009, p. 198).

El principal factor predisponente para la enfermedad, según datos epidemiológicos demuestran que los pacientes que residen a más de 1219 msnm la radiación ultravioleta contribuye al desarrollo de esta patología (Maggs, Miller, & Ofri, 2009, p. 198).

### **1.1 JUSTIFICACIÓN**

Un estudio realizado en la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Central del Ecuador demuestra que, entre los años 2008 al 2011, al analizar 579 casos oftalmológicos registrados en la Clínica Veterinaria Dogtor'sCat del Distrito Metropolitano de Quito, se observaron 61 pacientes diagnosticados con QSCI, que representan el 10.51%, de los cuales el 73.77% (45/61) de los caninos afectados fueron de raza Pastor Alemán, y el 65% de casos de QSCI fueron machos, presentándose principalmente entre los dos y seis años de vida (Cortez, 2012, pp. 43 - 56).

El tratamiento convencional de esta patología en caninos está basado en el uso de una combinación de Ciclosporina A y corticoesteroides (Triamcinolona) como tratamiento paliativo de la enfermedad, debiéndose usarlo por toda la vida del paciente con buenos resultados; sin embargo, el costo de este tratamiento es elevado. Con este antecedente, se hace necesaria la búsqueda de nuevos protocolos de tratamiento. Existen estudios realizados en los que se

describe el empleo conjunto de Ciclosporina A y corticoesteroides tópicos como una opción terapéutica frente al empleo exclusivo de uno de los dos fármacos, el uso de ambos mecanismos de acción aumenta la eficacia del tratamiento en dicha patología. Un ensayo clínico comparativo entre la monoterapia con Ciclosporina A tópica y la terapia combinada de Ciclosporina A con corticoesteroides demuestra que la terapia secuencial se ha mostrado estadísticamente más eficaz, observándose una tendencia a una mejoría más rápida (Ayats, 2004, p. 154).

Según Martín (2007) el uso de Tacrolimus a una concentración del 0.02% actúa como inmunomodulador y ayuda a disminuir la neovascularización y el pigmentación melánica en la zona temporal de la córnea (Martín, 2007, p. 178).

La presente investigación fue realizada con la final de analizar la presentación de la QSCI en una muestra de pacientes que acuden a una clínica privada de la ciudad de Quito y evaluar una terapia farmacológica alternativa a la terapia convencional.

## **1.2 OBJETIVOS**

### **1.2.1 OBJETIVO GENERAL**

Analizar dos tratamientos terapéuticos para el manejo de Queratoconjuntivitis Superficial Crónica Inmunomediada (QSCI) en caninos basada en Corticoterapia y la utilización de Ciclosporina A o Tacrolimus en la Clínica Veterinaria Dogtor'sCat ubicada en el Distrito Metropolitano de Quito.

### **1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Comprobar mediante el examen oftalmológico completo las ventajas que ofrece el Tacrolimus versus la Ciclosporina A en el manejo del tratamiento para QSCI.

- Realizar un seguimiento minucioso durante tres meses iniciado el tratamiento, mediante un examen oftalmológico completo, utilizando varios equipos oftalmológicos como: lámpara de hendidura, oftalmoscopio y finoff de cada paciente para evidenciar la disminución de los signos clínicos de la enfermedad.
- Analizar el costo/beneficio del tratamiento alternativo para la queratoconjuntivitis superficial crónica inmunomediada utilizando corticoterapia y Ciclosporina A al 1% versus corticoterapia y Tacrolimus 0.03%.

### **1.3 HIPÓTESIS**

**H1:** El uso de Corticoterapia y Tacrolimus tiene un mejor efecto terapéutico para el tratamiento de la queratoconjuntivitis superficial crónica inmunomediada, comparado con tratamiento convencional de Corticoterapia y Ciclosporina A.

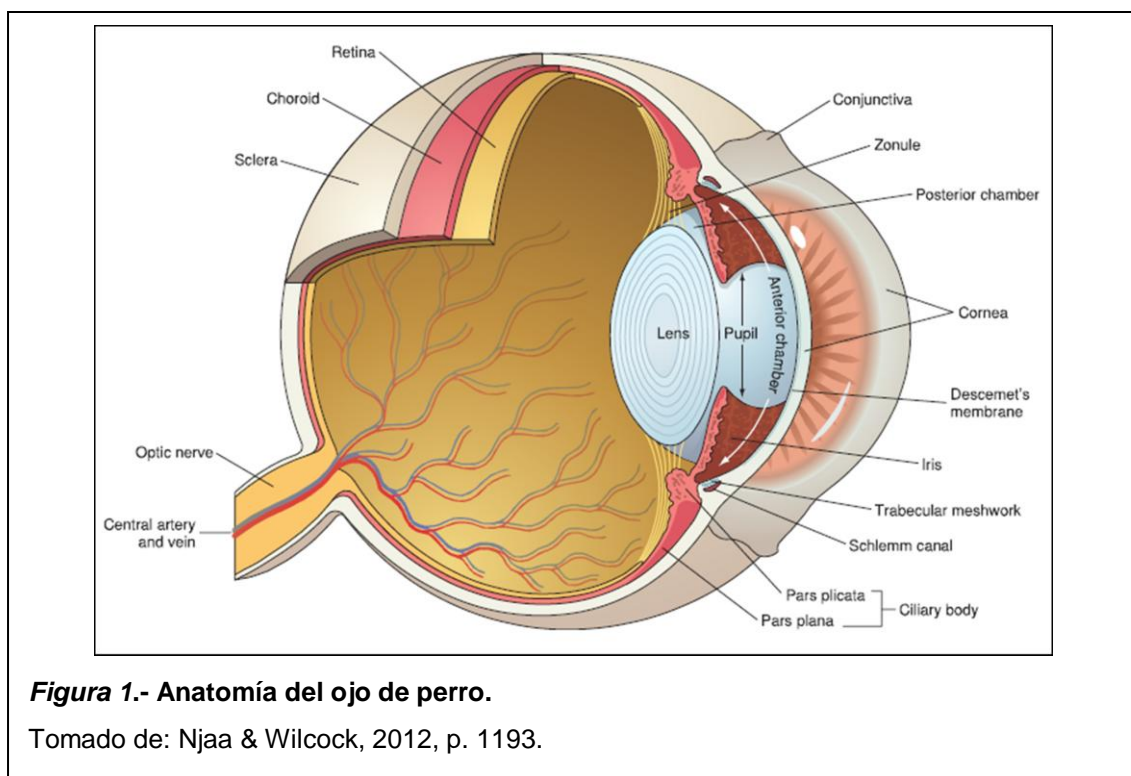
## CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

### 2.1 ANATOMÍA DEL OJO

El glóbulo ocular (*bulbus oculi*) está formado por tres capas concéntricas:

- **Túnica externa** (*túnica fibrosa bulbi*)
- **Túnica vascular media** (*túnica vasculosa bulbi*) que se encuentra dividida en iris, cuerpo ciliar y coroides.
- **Túnica nerviosa interior** (*túnica interna bulbi*) es la capa más interna y se la llama retina y posee diez capas, siendo la más importante aquella formada por fotorreceptores llamados conos y bastones.

En el perro, el globo ocular es casi esférico, difiriendo un poco en sus diámetros: sagital, transverso y vertical. El tamaño del globo ocular varía entre las diferentes razas (Murphy, Samuelson, Pollock, 2013, pp. 748 – 749; García, Martínez, 2005, pp. 12 - 22).



**Figura 1.- Anatomía del ojo de perro.**

Tomado de: Njaa & Wilcock, 2012, p. 1193.

La **túnica fibrosa exterior** está dividida en córnea y esclera. Esta túnica es la responsable de la forma del ojo, protección del medio externo y por medio de la

porción anterior llamada **córnea**, actúa como lente permitiendo refractar la luz hacia el eje visual del globo ocular, ya que es una estructura avascular y transparente (Murphy *et al.*, 2013, p. 749; García & Martínez, 2005, pp. 12 - 22).

Adicionalmente, la **esclera** es de color blanco a amarillo con cantidades variadas de pigmento. La esclera es la porción mayor de la túnica y ocupa alrededor de 5/6 del total, es el sitio de inserción de los músculos extra oculares y posee tres capas: episclera superficial, lámina y estroma. La unión de la esclera con la córnea se la conoce como ***limbus corneae*** o limbo corneal (Murphy *et al.*, 2013, p. 749; García, & Martínez, 2005, pp. 12 - 22).

## 2.2 LA CÓRNEA

### 2.2.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA CÓRNEA

La córnea es la porción anterior de la túnica fibrosa y se caracteriza por ser transparente, permitiendo el ingreso de la luz a la retina. La córnea es el tejido del organismo que posee mayor concentración de terminaciones nerviosas por milímetro cuadrado. Estas terminaciones nerviosas se derivan del nervio trigémino y su mayoría entran a través del estroma más anterior, lo cual hace que la córnea sea una estructura con alta sensibilidad al dolor, presión y temperatura (Peña & Leiva, 2012, pp. 15 - 16).

En los caninos la córnea suele ocupar el 20% de la superficie anterior del globo ocular, contiene 80% ( $\pm 2\%$ ) de agua y el espesor aproximado de un canino adulto es de 600  $\mu\text{m}$ , es una estructura sin vascularización, que no presenta pigmento y ausente vasos linfáticos y con fibras nerviosas amielínicas (Peña & Leiva, 2012, pp. 15 – 16; Murphy *et al.*, 2013 p. 749).

La córnea se defiende contra las lesiones por su localización anatómica, por la película lagrimal y de una protección pasiva que es provista de párpados, pestañas, y la órbita ósea. Varios reflejos son activados por mecanismos de estimulación de los párpados, pestañas o la misma córnea generando una

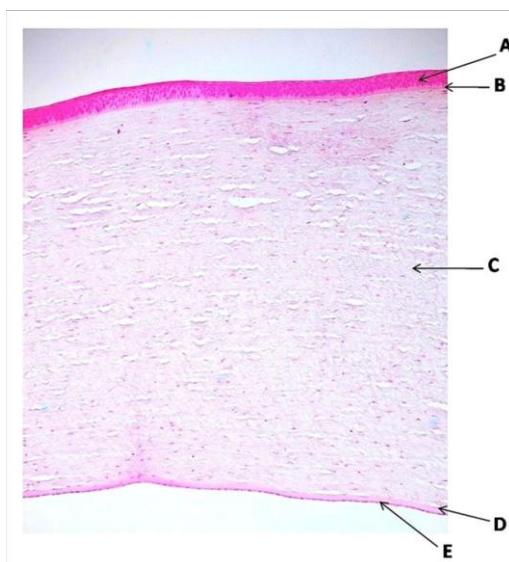
reacción de parpadeo, sobre todo cuando existe el contacto directo de un material sólido o una corriente de aire muy fuerte con una de las estructuras mencionadas (Njaa & Wilcock, 2012, pp. 1194 – 1195).

Según Maggs, (2008, p. 75), las siguientes características permiten a la córnea ser transparente:

- Ausencia de vasos sanguíneos
- Baja densidad de células
- Falta de melanina u otros pigmentos
- Mantenimiento de un relativo estado de deshidratación
- Una superficie óptica lisa (provista de una película precorneal)
- Una organización muy regular de la fibrillas de colágeno del estroma
- Falta de queratinización

## 2.2.2 HISTOLOGÍA CORNEAL

Histológicamente la córnea presenta cinco capas:



**Figura 2.- Corte Histológico de Córnea**

- A.** Película Precorneal y Epitelio Corneal.
- B.** Membrana Basal de Bowman
- C.** Estroma
- D.** Membrana de Descemet
- E.** Endotelio Corneal

La córnea está cubierta en su superficie anterior por un epitelio que es la capa más externa de la córnea y está cubierta de un epitelio escamoso estratificado no queratinizado, que se deriva de la superficie fetal del ectodermo (Njaa & Wilcock, 2012, pp. 1194 – 1195).

El epitelio junto con la película lagrimal forman una superficie ópticamente lisa y las uniones estrechas entre las células epiteliales superficiales no van a permitir que ingrese el líquido de la lágrima hacia el estroma (American Academy of Ophthalmology, 2012, pp. 4 – 5).

Es menester una adecuada distribución de las células del estroma y sus macromoléculas para brindar transparencia a la córnea, siendo los queratocitos con densidades y tamaños variables que recorren el estroma corneal, formando una red tridimensional, tomando un aspecto de fibroblastos que son los encargados de fabricar continuamente las moléculas del estroma (American Academy of Ophthalmology, 2012, p. 5).

Mientras que en la superficie posterior (endotelio) está cubierta de una capa de células cuboidales, que se derivan de la capa mesenquimal periocular. El endotelio es metabólicamente activo, y se cuestiona su capacidad de mitosis. En el lado basilar del endotelio se encuentra el estroma, donde se origina una lámina basal modificada a la que se le ha dado el nombre de membrana de Descemet que contiene fibrillas muy delgadas donde predomina el colágeno tipo IV, lo que permite que sea ligeramente elástica. (Martin, 2012, p. 243; Njaa & Wilcock, 2012, pp. 1194 – 1195).

### **2.2.3 NUTRICIÓN CORNEAL**

La córnea al ser una estructura avascular, se nutre por la vía del humor acuoso y la vía lagrimal. La lágrima es una secreción serosa producida por la glándula lagrimal y por la glándula del tercer párpado, con la contribución de las células caliciformes en la conjuntiva y varias glándulas accesorias. La lágrima no solo va a proveer la mayor parte de nutrición como el de la córnea sino que también

proporciona una capa de moco que va a prevenir la evaporación de fluido protector, productos químicos antibacterianos y el enrojecimiento para proteger a la córnea contra la colonización de bacterias u hongos que viven en el saco conjuntival (Njaa & Wilcock, 2012, pp. 1194 – 1195).

#### **2.2.4 INMUNOLOGÍA CORNEAL**

La inmunología de la superficie ocular tiene una relación entre los sistemas, inmunitario innato y adaptativo del organismo, que son un par de mecanismos que actúan como medio de defensa para evitar el ataque de patógenos. Siendo el sistema innato la primera línea de defensa, formado por barreras anatómicas y péptidos antimicrobianos que se encuentran en la película lagrimal, mientras que el sistema inmunitario adaptativo actúa como la segunda línea de defensa, siendo específico para el antígeno que ataque a la córnea, desencadenando la respuesta (Gilger, 2008, p. 223).

El sistema inmunitario emplea varios tipos de procesos interrelacionados eficaces pero complejos para defenderse, entre estos tenemos: funciones de barrera de las mucinas y el epitelio superficiales, proteínas de la película lagrimal, las células presentadoras de antígeno, los receptores especiales llamados receptores de tipo Toll (TLR), de reconocimiento de los antígenos y la glándula lagrimal reactiva encargada de la liberación de leucocitos e inmunoglobulina A (IgA). La alteración de una de estas funciones puede desencadenar la aparición de queratitis infecciosas o al contrario enfrentándose a trastornos inmunomediados (Gilger, 2008, p. 223).

La activación mediada por los receptores tipo Toll (TRL) de las células dendríticas, incrementan la capacidad en presentar el antígeno mediante la producción de citocinas proinflamatorias y regulación hacia arriba de las moléculas coestimulantes. El reconocimiento del ligando por los TRL desencadena la activación de las rutas de señalización citoplasmática, generando la activación del factor de transcripción NF-kB y la transcripción de



moléculas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, quimiocinas y moléculas de adhesión (Gilger, 2008, p. 229).

#### **2.2.4.1 TRASTORNOS OCULARES CRÓNICOS, AUTOINMUNIDAD Y RECEPTORES DE TIPO TOLL**

Los receptores tipo Toll (TLR), ayudan a mantener activo al sistema inmune adaptativo, para poder reconocer a los patógenos específicos, aun así una vez desencadenado el proceso inflamatorio se produce una pérdida general a la tolerancia, y en este medio las células presentadoras de antígenos (CPA) activadas pueden presentar de forma eficaz autoantígenos al sistema inmunitario adaptativo. Si existe la presencia de un desbalance hacia arriba, se desencadena una reacción cruzada entre los patógenos infecciosos y los autoantígenos desencadenando enfermedades autoinmunes, contribuyendo factores genéticos y ambientales (Gilger, 2008, p. 229).

El momento de generarse una reacción cruzada y los autoantígenos han sido reconocidos y procesados, en el espacio subcelular específico o epítipo se une y se internaliza, permitiendo que las proteínas sean procesadas dentro de los endosomas citoplasmáticos para poderse presentar a las células T. Este proceso de lavado de los autoantígenos puede crear neoepítipos, tanto a partir de estructuras nuevas como la realineación de secuencias proteicas, permitiendo la diseminación de epítipos que indica el desarrollo de autoanticuerpos contra otros componentes de los autoantígenos (Gilger, 2008, p. 229).

De una forma similar los autoanticuerpos específicos para un determinado antígeno se pueden unir a los cuerpos apoptóticos o a otros autoantígenos similares que se van a producir y reconocer durante la inflamación, por lo que las células presentadoras de antígenos que se encuentran activadas van a absorber de este material generando una nueva amplificación de la respuesta inflamatoria. Esta diseminación de epítipos intramolecular e intermolecular, respectivamente, pueden explicar las recaídas naturales de la inflamación que

se observan en muchos trastornos autoinmunes como la artritis, la uveítis recurrente y la Queratoconjuntivitis Superficial Crónica Inmunomediada (QSCI) (Gilger, 2008, p. 229).

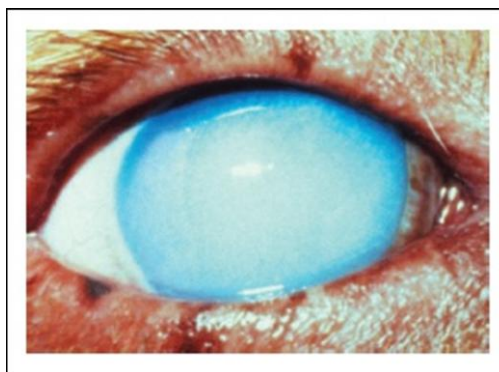
### **2.2.5 REACCIONES PATOLÓGICAS DE LA CÓRNEA**

La córnea es una estructura muy noble pero expuesta a presentar varios tipos de patologías de diversos orígenes: traumática, inmunomediada, hereditaria, entre otras. Por esta razón (Maggs, 2008, p. 178) clasifica a las patologías según las reacciones corneales a las diferentes enfermedades.

La mayoría de las queratopatías clínicamente importantes manifiesta como una o más de las siguientes reacciones patológicas principales:

#### **2.2.5.1 EDEMA CORNEAL**

El control de la entrada de agua a la córnea y mantenimiento del estado de deshidratación relativa del estroma es crítico para la transparencia de la córnea. El edema corneal (Figura 3) resulta cuando un exceso de fluidos se acumulan dentro del estroma y favorecen a la pérdida de transparencia. El endotelio va a mantener turgente a la córnea por medio de la bomba de transporte sodio y potasio que depende de energía (ATPasa) en el endotelio monoestratificado y por medio de una barrera física (Maggs, 2008, p. 178; Gelatt, 2003, p. 127).

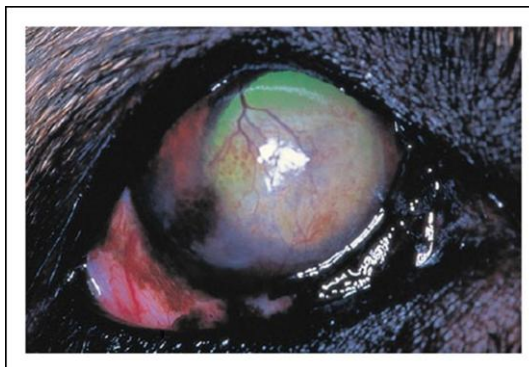


**Figura 3.- Edema Corneal en canino**

Tomado de: Maggs, 2008, p. 179

### 2.2.5.2 VASCULARIZACIÓN CORNEAL

La córnea sana es una estructura avascular (ausente de vasos sanguíneos), pero no se sabe que inhibe la vascularización, puede ser por un factores como la angiostatina, endostatina, trombostatina, prolactina entre otros o a su vez prevenida por la compactación del tejido. Pero, hay muchos agentes que estimulan la vascularización (Figura 4) pero su significancia fisiológica es casi siempre desconocida. La hipoxia, enfermedades autoinmunes, neoplasias, inflamación son factores iniciadores de generación de nuevos vasos sanguíneos en la córnea. Las linfocinas producidas por los Linfocitos – T activados y prostaglandina (PG) E1 son capaces de producir neovascularización corneal (Martin, 2012, p. 244; Maggs, 2008, p. 179).



**Figura 4.- Vascularización Corneal Superficial**

Tomado de: Martin, 2012, p. 258

Los vasos sanguíneos que invaden el estroma en respuesta a varios procesos patológicos y especialmente aquellos donde el estroma está sanando es necesario diferenciarlos entre vasos sanguíneos superficiales, profundos o ambas presentaciones. La profundidad en la que invaden los vasos sanguíneos indican la profundidad en que se extiende la lesión (Maggs, 2008, p. 179).

### 2.2.5.3 FIBROSIS CORNEAL

Las fibras de colágeno producidas durante la reparación de una lesión estromal no se establecen en un patrón reticular regular, lo que interfiere con la

transmisión de la luz. Esto produce una opacidad grisácea dentro de la córnea debajo de un epitelio normal que no es asociado a otros signos de inflamación, aunque puede ser asociado a residuos de vasos sanguíneos en la córnea. Y con el tiempo las cicatrices pueden desaparecer pero no siempre en su totalidad (Maggs, 2008, p. 179).

#### 2.2.5.4 MELANOSIS CORNEAL

La melanosis corneal o también llamada pigmentación corneal (Figura 5), es un presentación muy común asociada a una inflamación crónica de la córnea. Esta presentación se encuentra en desórdenes tales como: la QSCI (*pannus*), la queratitis pigmentaria que es un síndrome que afecta a las razas braquicefálicas, queratoconjuntivitis sicca y la queratitis ulcerativa crónica. Suele existir una melanosis congénita pero es infrecuente (Ledbetter & Gilger, 2013, pp. 980 – 981).



**Figura 5.- Melanosis Corneal – Pigmentación progresiva en canino de raza Pug.**

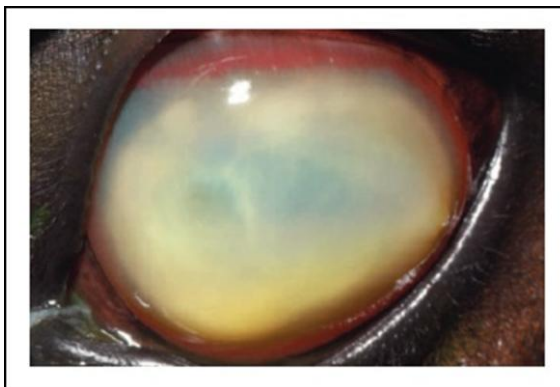
Tomado de: Martin, 2012, p. 261

La pigmentación corneal resulta de la migración de células melanocíticas del espacio limbo-corneal y el tejido prelimbar. Un signo de una queratitis activa, así como la vascularización corneal, infiltración de células inflamatorias en el estroma y la formación de tejido de granulación en la mayoría de casos está acompañado de pigmento que llega a ser depositado in las células basales del

epitelio de la córnea y la parte anterior del tejido del estroma (Ledbetter & Gilger, 2013, p. 980).

#### **2.2.5.5 INFILTRACIÓN ESTROMAL CON GLÓBULOS BLANCOS**

La infiltración de células inflamatorias en el estroma corneal aparenta una decoloración verde amarillenta. Suele ocurrir en respuesta a una infección o una asociación a un cuerpo extraño en la córnea, aunque puede ser una infiltración aséptica que podría ocurrir. Este tipo de presentaciones son muy comunes en caballos (Figura 6), y poco frecuentes en perros e infrecuentes en gatos (Maggs, 2008, p. 180).



**Figura 6.- Infiltración corneal estromal con presencia de células blancas en equino.**

Tomado de: Maggs, 2008, p. 181.

Las células inflamatorias se forman a partir de la película de la lágrima, del limbo esclero-corneal o del tracto uveal (por el humor acuoso) y pueden acumularse dentro del estroma corneal de forma muy rápida, lo que indica un potente estímulo quimiotáctico. La citología corneal es de suma importancia junto a las pruebas de cultivo y antibiograma e iniciar una terapia de antibióticos de amplio espectro inmediatamente (Maggs, 2008, p. 180).

#### **2.2.5.6 MALACIA ESTROMAL**

La malacia estromal o “derretimiento” ocurre como resultado de la colagenolisis debido a la liberación del colágeno de la invasión de las células blancas,

especialmente los neutrófilos que se encuentran dentro del estroma corneal, microorganismos o queratocitos. El resultado es la pérdida de rigidez y la estructura del colágeno de la córnea con la consiguiente "flacidez" o "exudación" del estroma sobre la córnea ventral o el párpado, seguido de una pérdida estromal con el desarrollo de una úlcera profunda o un descemetocele (Figura 7 ) (Maggs, 2008, p. 180).



**Figura 7.- Malacia corneal ("derretimiento") y edema estromal en caballo.**

A, vista frontal; B, vista de perfil.

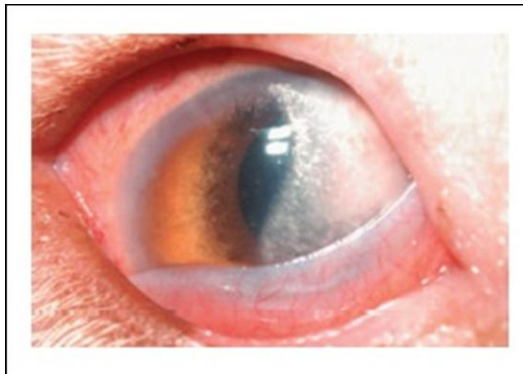
Tomado de: Maggs, 2008, p. 182.

### 2.2.5.7 ACUMULACIÓN DE SUSTANCIAS ANORMALES DENTRO DE LA CÓRNEA

La acumulación de lípidos y/o minerales (Figura 8), aparentan una brillante o cristalina área blanca en la córnea. Estas acumulaciones frecuentemente contienen colesterol y/o calcio en variables combinaciones. Todas las capas de la córnea podrían estar involucradas, pero los depósitos lipídicos o minerales generalmente son subepiteliales, por esta razón no se retiene la tinción de fluoresceína (Maggs, 2008, p. 182).

En algunos animales, los depósitos lipídicos en la córnea se deben a elevadas concentraciones plasmáticas de lípidos. Varios estudios han demostrado que las causas más comunes para la presentación de este tipo de anomalías debe a una hiperlipidemia sistémica, tal y como el hipotiroidismo, diabetes mellitus, hiperadrenocortisismo y la hiperlipidemia primaria. La corrección inicial de estas

presentaciones son en base a la dieta y el manejo de un tratamiento para las enfermedades base mencionadas anteriormente (Maggs, 2008, p. 181).



**Figura 8.- Degeneración corneal lipídica y edema en un perro con episcleritis.**

Tomado de: Maggs, 2008, p. 182.

## **2.3 QUERATOCONJUNTIVITIS SUPERFICIAL CRÓNICA INMUNOMEDIADA**

### **2.3.1 ETIOLOGÍA**

En 1928, Veenendaal fue quien describió por primera vez la QSCI (Figura 9) (Veenendaal, 1928). Posteriormente en 1956, fue descrita con mayor precisión por Überreiter, el cual indicó la especial sensibilidad de la raza Pastor Alemán (Überreiter, 1956); debido a este autor, se popularizó el término de enfermedad de Überreiter o síndrome Ü. También se ha utilizado el término pannus corneal para describir esta patología, procedente de la palabra latina "*pannus*" que significa opacidad gris (Becker, 1987).

En 1971, se confirmó la existencia de una reacción inmunológica como causa de esta enfermedad (Clerc & Hamel, 1976). La respuesta inmunitaria está mediada por células dirigidas contra antígenos corneales y uveales, pero esta respuesta también puede observarse en varias enfermedades inflamatorias crónicas de la córnea (Maggs, Miller & Ofri, 2009, p. 194).



**Figura 9.- Queratoconjuntivitis Superficial Crónica Inmunomediada.  
Paciente: T7, HCN: 5944.**

Se define como factor etiológico la luz ultravioleta, ya que altera la antigenicidad de los tejidos de las córneas que se encuentran vulnerables, lo que desencadena un proceso “autoinmune” mediado por células (Maggs, Miller, & Ofri, 2009 p 194). Cuanto mayor es la altura del hábitat del animal mayor es la incidencia de esta patología (Chavkin, Roberts, Salman, Severin, & Scholten, 1994, p. 1630).

### **2.3.2 PATOGENIA**

La causa de la QSCI es desconocida, pero hay una certeza que el factor inmunológico es crucial ya que responde a los tratamientos inmunosupresores e inmunomoduladores. Existiendo varios factores que se señalaron anteriormente para desencadenar la patología, pero la raza es el factor más importante en la presentación de la enfermedad donde el Pastor Alemán y el Greyhound son las razas líderes en la presentación de la QSCI (Nell, Walde, Billich, Vit & Maingassner, 2005, p. 39).

La edad en la que se presenta la enfermedad y así como la raza del paciente, tienen un valor pronóstico la enfermedad (Tabla 1). El ejemplo más común es el de los Pastores Alemanes, que poseen la enfermedad, cuando son jóvenes la QSCI es progresiva y grave, pero en animales que sobrepasan los 4 a 6



años las lesiones suelen ser menos severas y de un progreso disminuido (Gelatt, 2003, pp. 139 - 140).

Histológicamente se describe como una vascularización en la superficie de la córnea donde se observa infiltración de tejido de granulación en el estroma superficial corneal. El tejido fibrovascular que invade la córnea se acompaña de linfocitos y células plasmáticas. El epitelio corneal suele permanecer intacto, pero el infiltrado inflamatorio que ocupa el estroma anterior se acompaña con migración de células pigmentadas lo que produce una melanosis corneal (Gelatt, 2003).

**Tabla 1.- Predisposición racial a la queratoconjuntivitis superficial crónica inmunomediada.**

Raza	Edad de Instauración (años)
Airedale Terrier	1 – 2
Dálmata	2 – 3
Galgo	2 – 5
Husky Siberiano	1 – 3
Pastor Alemán	1 – 6
Pastor Ovejero Belga	2 – 5
Pinscher Miniatura	7 – 8
Pointer	2 – 4
Teckel	2 – 4
Tervuren Belga	2 – 5

**Adaptado de:** Gelatt, 2003 p. 140

### 2.3.3 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la QSCI tiene como base el historial del paciente, examen oftalmológico y evidencias clínicas. Las lesiones de la QSCI son similares al de otras patologías como la queratoconjuntivitis superficial crónica o queratitis pigmentaria. Gelatt (1999, pp. 649 - 653) señala que el uso de la técnica de coloración con rosa de bengala ayuda a teñir las células epiteliales degeneradas y muertas para realizar la diferenciación de QSCI.

La lesión que es más relevante es el crecimiento de “tejido carnosos” sobre la córnea. Este tejido suele iniciar en el cuadrante ventro lateral y ocasionalmente en el dorso lateral con base en el limbo corneal con una extensión hacia el centro y el colorante fluoresceína no tiñe este tejido, suele existir secreciones mucopurulenta, y es muy raro la disminución de la visión a menos que la enfermedad esté en un estadio muy avanzado (Turner, 2010 p. 183).

Dentro de los diagnósticos diferenciales (Turner, 2010 p. 183) señala que hay que tomar en cuenta para la QSCI, están:

### 2.3.3.1 ULCERAS CORNEALES EN PROCESO DE CURACIÓN CON TEJIDO DE GRANULACIÓN.



**Figura 10.- Úlcera corneal central profunda (U).**

Se nota un edema corneal difuso, causado en su mayoría por la inhibición de la película lagrimal, por la contribución de vasos sanguíneos que están creciendo (angiogénesis) sobre la córnea lastimada como parte del proceso de cicatrización desde el limbo corneal, como indica la flecha.

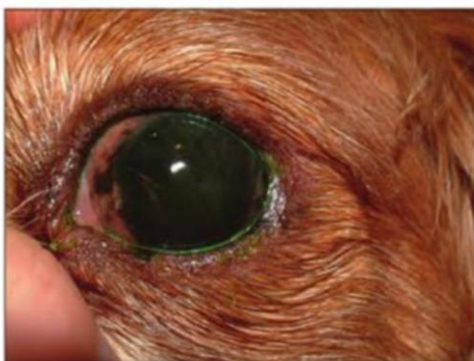
Tomado de: Njaa & Wilcock, 2012, p. 1204.

Las lesiones en la superficie corneal tienen su proceso de cicatrización según el grado de profundidad de la lesión (Turner, 2010, p. 121).

La fibroplasia estromal y vascularización (llamado también tejido de granulación), se puede observar la migración del camino desde el limbo corneal a la lesión estromal (Maggs *et al*, 2009 p. 76).

Los vasos sanguíneos van a crecer desde el limbo corneal (Figura 10), hacia el centro de la córnea lesionada, y con resultados desfavorables para la córnea puesto que aunque los vasos sanguíneos van a brindar un aporte de leucocitos y varios nutrientes, también generan una inflamación importante (Turner, 2010, pp. 122 - 123).

### 2.3.3.2 QUERATOCONJUNTIVITIS SECA



**Figura 11.- Queratoconjuntivitis seca crónica.**

Observar la pigmentación corneal y vascularización.

Tomado de: Turner, 2010, p. 94.

La queratoconjuntivitis seca (QCS) es una patología relacionada a la pérdida de la porción acuosa de la lágrima, relacionado a un problema neurológico, enfermedades sistémicas como hipotiroidismo, diabetes mellitus, hiperadrenocortisismo o daño de la glándula lagrimal del tercer párpado por mecanismos inmunitarios o por iatrogenia (relacionada a cirugía de prolapso del tercer párpado). Otra de las causas menos frecuentes puede ser por aplasia congénita, supresión farmacológica, de la glándula lagrimal. La QCS puede tener varios grados, pero en casos complicados es donde se evidencia la presencia de vasos sanguíneos y pigmentación (Figura 11), por la respuesta de defensa de la córnea a la falta de hidratación, siendo valores críticos al Test de Schirmer aquellos menores a 10 mm (Turner, 2010, p. 93).

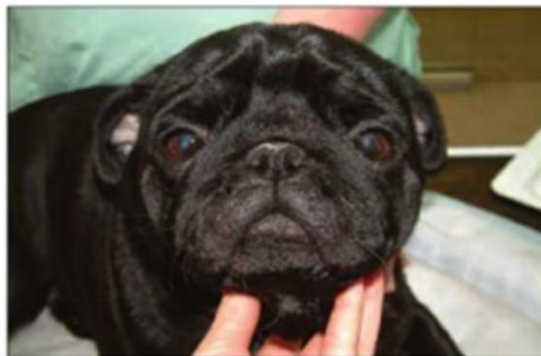
### 2.3.3.3 QUERATITIS PIGMENTARIA

La queratitis pigmentaria es un término que se suele utilizar para describir la presencia de pigmento corneal. La melanosis es un indicativo de la presencia de una queratopatía crónica, cada una con un tratamiento y pronóstico distinto (Maggs *et al*, 2009, p. 194).

Las causas más frecuentes para la presentación son:

- La exposición crónica por el síndrome ocular braquicefálico (Figura 12).
- Trastornos relacionados a cilias ectópicas.
- Mala distribución de la película lagrimal

O una combinación de los trastornos mencionados anteriormente y la corrección del proceso de pigmentación está relacionado al manejo adecuado del trastorno que lo desencadena, y en el caso de melanosis crónicas es más complicado la reversión de esta condición, revelando la importancia de una detección precoz para combatir el pigmento (Maggs *et al*, 2009, p. 194).



**Figura 12.- Queratitis pigmentaria braquicefálica.**

Observar el pigmento ventromedial de los dos ojos.

Tomado de: Turner, 2010, p. 94.

#### 2.3.3.4 QUERATITIS INTERSTICIAL

Se caracteriza por la presencia de opacidad que va progresando y existe neovascularización superficial y profunda, en algunas ocasiones se puede observar un edema difuso. La presentación de esta condición está relacionada a infecciones severas o traumas, relacionados a una uveítis anterior. El tratamiento está asociado a la causa que desencadena (Cattaneo, Halabí & Flores, 2011, pp. 22 – 25).

#### 2.3.3.5 EPISCLERITIS NODULAR

La episcleritis nodular, también es conocida como episclerokeratitis, es una patología relacionada a la congestión de los vasos sanguíneos superficiales episclerales y un engrosamiento difuso o específico del espacio episcleral, junto con una degeneración del colágeno con células inflamatorias mononucleares, y suele ser frecuente en animales de razas Collie (Figura 13) (Martin, 2012, p. 287).



**Figura 13.-Episcleritis nodular granulomatosa.**

El principal diferencial es un proceso neoplásico. Ambos ojos están probablemente comprometidos, y algunos casos pueden responder a una terapia antiinflamatoria.

Tomado de: Martin, 2012, p. 283.

#### **2.3.4 CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE QSCI**

Se identifican varios procesos que afectan a la córnea a nivel histológico, según (Dubielzieg, Ketring, McLellan & Albert, 2013, p. 213):

- Inflamación linfoplasmocítica liquenoide (interface).
- Proliferación fibrovascular estromal superficial y una cicatrización posterior con melanosis.
- El incremento en la apoptosis de las células epiteliales.
- Aumento de la mitosis de las células epiteliales, pero sin evidencias de erosión o ulceración epitelial que se pueda asociar.

El pronóstico para lograr el control de la enfermedad y la preservación de la visión puede ser más pobres en aquellos animales que muestran rápida aparición de la enfermedad en una etapa temprana de la edad adulta. Sin embargo los caninos afectados muestran una respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor tópico (Dubielzieg, *et al*, 2013, p. 213).

#### **2.3.5 TRATAMIENTO**

Del mismo modo se ha podido observar que los signos de la QSCI pueden ser controlados mediante la administración tópica de corticoesteroides, ciclosporina A o ambos, lo que refuerza la hipótesis del origen inmunomediado (Bonagura, 1997, pp. 1344 - 1347).

La QSCI es una enfermedad de tipo crónica y progresiva. Una vez diagnosticada la enfermedad es necesario instaurar un tratamiento para controlar la signología y evitar la ceguera, tomando en cuenta que la enfermedad no tiene cura (Gelatt, 2003, pp. 141 - 142).

El tratamiento de inicio consiste en ungüentos o soluciones tópicas de corticoides como dexametasona al 0.1% o prednisolona al 1.0% aplicadas tres o cuatro veces al día en un rango de tres a cuatro semanas y crear un esquema de tratamiento de mantenimiento posterior a base de Ciclosporina

(0.2 – 1.0%) o ungüento oftálmico de Ciclosporina A al 2% (Gelatt, 2003 p 142).

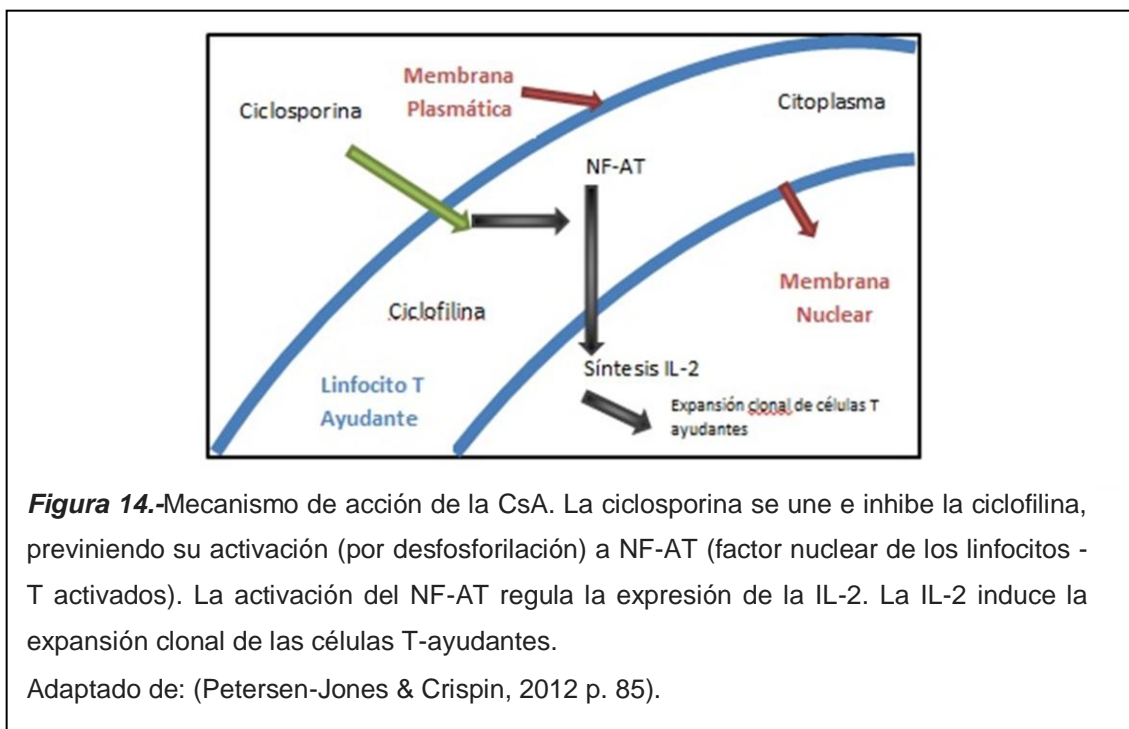
#### **2.3.5.1 ACETONIDA DE TRIAMCINOLONA (ATRIBEN)**

La acetónida de triamcinolona es un corticoide sintético fluorado con una potencia glucocorticoidea cinco veces mayor al cortisol, sin efecto mineralocorticoide (retención de sodio) y con una acción prolongada por la sal que lo acompaña (Holliday, 2013).

La reacción en el sistema inmunológico implica que pueden disminuir los niveles circulantes de linfocitos T; inhibiendo las linfoquinas, neutrófilos, macrófagos y la migración de monocitos. Va a ser la responsable de la reducción en la producción de interferón e inhibición de la fagocitosis, quimiotaxis, el procesamiento de antígenos y disminución de la destrucción intracelular. La inmunidad adquirida específica es menos afectada que las respuestas inmunes no específicas (Plumb, 2008, pp. 901 – 904).

#### **2.3.5.2 CICLOSPORINA**

Es un fármaco de uso tópico para enfermedades autoinmunes o inmunomediadas de presentación superficial. Tiene varios mecanismos de acción. Actúa como un supresor de las células T inhibiendo la expresión de la interleucina 2, que se requiere para la expansión clonal de células T durante la respuesta inmunitaria. Algunos estudios han demostrado que induce la transformación del factor de crecimiento – B (TGF-B), en un potente inmunosupresor endógeno (Figura 14) (Petersen-Jones & Crispin, 2012, pp. 83-85).



**Figura 14.**-Mecanismo de acción de la CsA. La ciclosporina se une e inhibe la ciclofilina, previniendo su activación (por desfosforilación) a NF-AT (factor nuclear de los linfocitos - T activados). La activación del NF-AT regula la expresión de la IL-2. La IL-2 induce la expansión clonal de las células T-ayudantes.

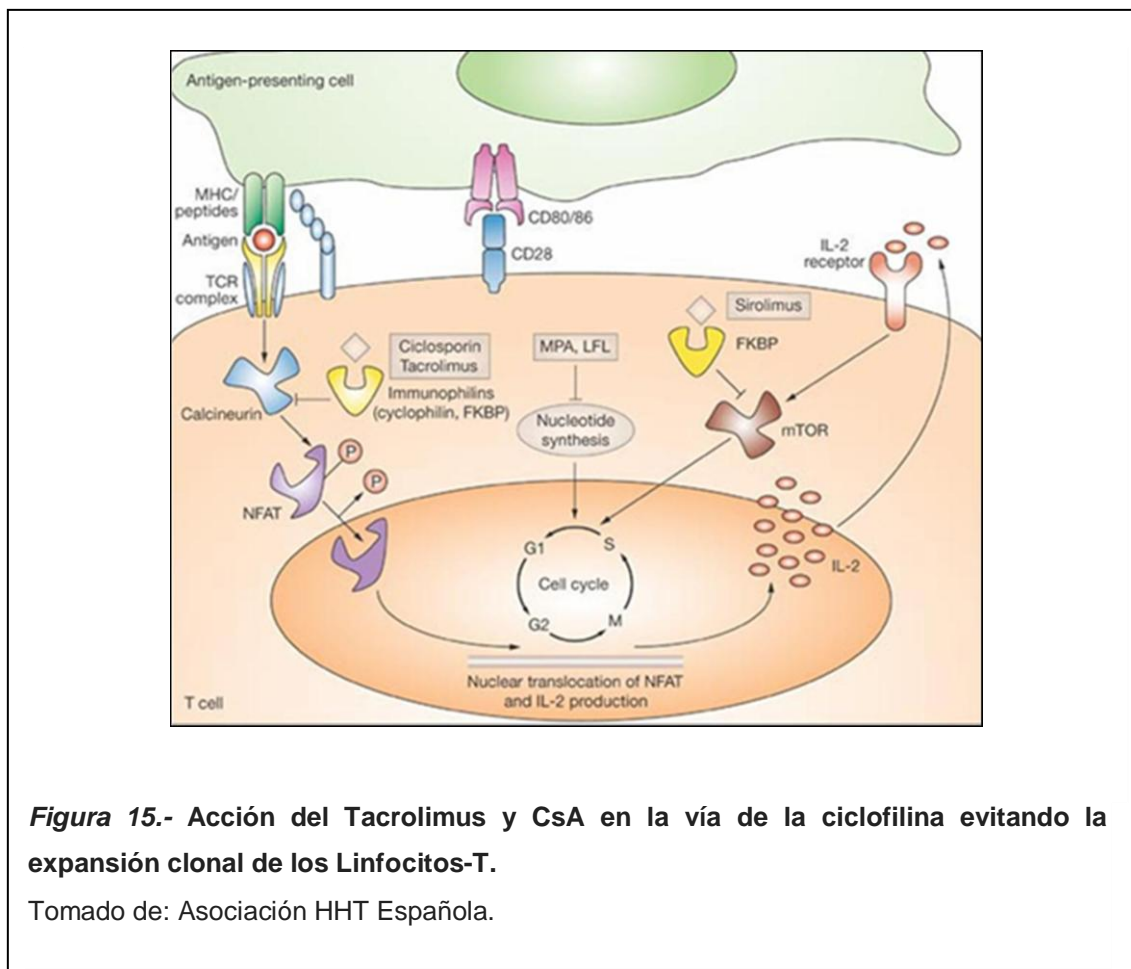
Adaptado de: (Petersen-Jones & Crispin, 2012 p. 85).

Se ha demostrado que en oftalmología veterinaria la ciclosporina A incrementa la producción de lágrima en perros normales, posiblemente por sus efectos sobre el receptor de prolactina por lo que resulta un tratamiento eficaz para el manejo de la queratoconjuntivitis seca y para varias enfermedades inmunomediadas en caninos (Petersen-Jones & Crispin, 2012 pp. 83-85).

### 2.3.5.3 TACROLIMUS

El ungüento de Tacrolimus se lo conocía hace varios años como FK506, y existen dos presentaciones, al 0.03% al 0.1%, tiene varios tipos de beneficios para el manejo de los pacientes en el área veterinaria como por ejemplo en el tratamiento adyuvante de la dermatitis atópica, lupus eritematoso discoide, pénfigo eritematoso o foliáceo, alopecia areata, vitíligo y fístulas perianales (Plumb, 2008, p. 1004).





Tacrolimus actúa de forma similar a la ciclosporina, también llamado como inhibidor de la activación primaria de Linfocitos-T, inhibiendo la actividad de la fosfatasa de la calcineurina. También inhibe la liberación de citoquinas inflamatorias y los mediadores de los mastocitos y basófilos, es un compuesto lipofílico y poco soluble en agua, resultando de una absorción variable y necesitar de un monitoreo regular (Figura 15) (Plumb, 2008, p. 1004; Schuurman, 2011 p. 536).

Tacrolimus es una lactonamacrocíclica aislada de Actinomyceto, *Streptomyces tsukubaensis*. Que fue descubierto en 1984 en un programa de selección inmunológica que fue especialmente establecido para identificar componentes inmunosupresores (Schuurman, 2011, p. 536).

El espectro de actividad inmunosupresora aparenta ser idéntico al de CsA, pero extraordinariamente a una dosis mucho menor que el de la CsA. También los niveles terapéuticos en sangre de esta droga aparentan ser más bajos que los de CsA (Schuurman, 2011, p. 536).

### **2.3.6 PREVENCIÓN**

La queratoconjuntivitis superficial crónica inmunomediada es una enfermedad que no tiene cura y sólo se puede dar un manejo, por lo tanto es importante mencionar esto al propietario y detallar los pasos más importantes para el manejo del *pannus*. Al ser una patología donde unos de sus desencadenantes es la luz UV, pues es menester que se explique a los propietarios que es recomendable que los propietarios no expongan a las mascotas en las horas de luz solar más intensa, realizando los paseos muy temprano en la mañana o en el ocaso. Para los pacientes que presentan recaídas muy frecuentes durante el año y se ven afectados de una forma agresiva, se recomienda el uso de gafas especiales para perros llamadas *Doggles* (disponibles en [www.doggles.com](http://www.doggles.com)). La QSCI es una enfermedad hereditaria por lo que es importante que los pacientes que la presentan la enfermedad no se reproduzcan, siendo la esterilización un método de prevención (Turner, 2010, p.185).

Pese a que existen varios métodos de prevención el manejo adecuado de la enfermedad es la puntualidad del propietario al momento de administrar el tratamiento designado por el médico veterinario y sumado a dos evaluaciones anuales después de haber superado las etapas críticas de la enfermedad y seguir las recomendaciones mencionadas previamente.

## **CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS**

### **3.1 UBICACIÓN GEOGRÁFICA Y/O URBANA**

La presente investigación se llevará a cabo en la Clínica Veterinaria Dogtor'sCat ubicada en la Av. Eloy Alfaro N51-50 y calle De los Álamos, Distrito Metropolitano de Quito, sector norte de la ciudad. Los pacientes que acuden a consulta oftalmológica provienen de toda la ciudad de Quito y otras ciudades del Ecuador.

### **3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Es un estudio experimental de tipo longitudinal, que se desarrolló en un periodo de once meses, en los cuales se incluyó a todos los pacientes que presentaron signología de Queratoconjuntivitis Superficial Crónica Inmunomediada(QSCI), incluyéndose caninos de ambos sexos, sin restricción de edad ni raza.

En total se evaluaron en el estudio cuarenta pacientes caninos, los cuales fueron divididos en dos grupos. El grupo experimental (grupo 1) estuvo integrado por veinte y cinco caninos, de los cuales cinco caninos sólo fueron diagnosticados pero no se les realizó seguimiento por abandono del tratamiento por parte de los propietarios. El tratamiento experimental está implementado en base a Tacrolimus (Tacroz®) al 0.03% más Corticoterapia (Acetonida de Triamcinolona). El grupo control (grupo 2), estuvo integrado por veinte y dos caninos, de los cuales dos caninos fueron diagnosticados pero no terminaron el estudio ya que los propietarios abandonaron el tratamiento, en este grupo se aplicó el tratamiento convencional de Ciclosporina A 1% más Corticoterapia(Acetonida de Triamcinolona). Las dosis y la frecuencia de los fármacos se explicarán en detalle más adelante.

Cada paciente de ambos grupos fue monitoreado por un lapso de 75 días después de iniciado el tratamiento.

Durante la primera evaluación (día 0) los pacientes fueron sometidos a un examen oftalmológico completo para poder confirmar el diagnóstico de QSCI. El examen oftalmológico consiste en la evaluación de reflejos de amenaza, desenvolvimiento del paciente, tamaño pupilar, reflejo fúndico, reflejos fotomotores pupilares, reflejos corneal, palpebral, trigémino y abducens,

examen Dazzle, examen Swinging, evaluación con fluoresceína, estos procedimientos serán descritos más adelante.

Posteriormente se realizarán tres controles para verificar el progreso de cada paciente que se detalla en la Tabla 2.

**Tabla 2.- Cronograma de evaluación, control y administración de fármacos en pacientes diagnosticados con QSCI**

Controles	Grupo 1		Grupo 2	
	Tacrolimus (Tacroz®) 0.03%	Acetonida de Triamcinolona	Ciclosporina A (CsA) 1%	Acetonida de Triamcinolona
<b>Primer control:</b> día 0	4mm/OU/TID	Inyección Subconjuntival	1gota/OU/TID	Inyección Subconjuntival
<b>Segundo control:</b> día 15	4mm/OU/TID	Inyección Subconjuntival	1gota/OU/TID	Inyección Subconjuntival
<b>Tercer control:</b> día 45	4mm/OU/BID	Inyección Subconjuntival (PRN)	1gota/OU/BID	Inyección Subconjuntival (PRN)
<b>Cuarto control:</b> día 75	4mm/OU/BID	Inyección Subconjuntival (PRN)	1gota/OU/BID	Inyección Subconjuntival (PRN)

**PRN** = según necesidad; **OU** = ojo derecho e izquierdo; **TID** = aplicación cada ocho horas;

**BID** = aplicación cada doce horas.

### 3.3 MATERIALES

#### 3.3.1 MATERIALES Y REACTIVOS PARA EXAMEN OFTALMOLÓGICO

- Hisopos (Cotonetes)
- Fluoresceína
- Clorhidrato de Proparacaína 0.5% en gotas
- Jeringas de 1ml (Jeringas de insulina)

### 3.3.2 EQUIPOS PARA EXAMEN OFTALMOLÓGICO

- Lámpara de hendidura o biomicroscópio
- Transiluminador de Finoff
- Oftalmoscopio

## 3.4 MÉTODOS

### 3.4.1 EXAMEN OFTALMOLÓGICO

Se realizará un examen oftalmológico utilizando una Ficha Clínica Oftalmológica (ver Anexo 1), donde se tomarán en cuenta los siguientes pasos:

#### 3.4.1.1 EVALUACIÓN DE REFLEJOS DE AMENAZA

La vía aferente del reflejo se evalúa por medio de la reacción de amenaza (nervio craneal II), para realizar la prueba el médico veterinario debe tapar un ojo con una mano y con la otra mano realizar un movimiento de amenaza, sin que este produzca una corriente de aire que permita el cierre del ojo. Este movimiento tiene que evitar el contacto con el ojo. Se debe realizar el mismo procedimiento en el ojo contrario. Esta evaluación se la debe hacer con luz y en penumbra (García & Martínez, 2005, p. 31).

#### 3.4.1.2 DESENVOLVIMIENTO DEL PACIENTE O PRUEBA DE LABERINTO

El médico veterinario debe colocar obstáculos en la consulta para evaluar del desenvolvimiento del paciente. Este parámetro nos permite evaluar y enfocar un diagnóstico de pérdida de visión. Se deberá realizar esta prueba en presencia de luz y penumbra (Turner, 2012, p. 5).

- **Tamaño pupilar:** evalúa el tamaño, la ubicación y la simetría de las pupilas.
- **Reflejo fúndico:** mediante la utilización del oftalmoscopio con la mayor intensidad de luz se va a observar una estructura reflectiva que

corresponde al *tapetum* y cualquier tipo de opacidad anormal se puede evidenciar (Turner, 2012, p. 5).

#### **3.4.1.3 REFLEJOS FOTOMOTORES PUPILARES**

Este reflejo se debe evaluar en penumbra y con una luz muy brillante. Se enfoca directamente en el ojo para evaluar la miosis y mantenerla mientras se expone a la luz del *Finoff*. La respuesta normal consiste en un cierre rápido de la pupila y se le conoce como reflejo directo, mientras se ilumina el primer ojo también se debe evaluar el contralateral en el que debe producirse el cierre pupilar, lo que se conoce como reflejo consensual o indirecto (Turner, 2012, p. 5).

#### **3.4.1.4 REFLEJOS: CORNEAL, TRIGÉMINO Y ABDUCENS**

- **Corneal:** este reflejo se lo debe evaluar con la ayuda de un hisopo y previo a la colocación de la tetracaína. El estímulo con el hisopo permitirá evidenciar un parpadeo relacionado a las fibras del nervio facial (Petersen-Jones & Crispin, 2012, p. 15).
- **Trigémico y Abducens:** con ayuda de un hisopo se debe observar la retracción del globo ocular dentro de la órbita y la protrusión pasiva de la membrana nictitante (Petersen-Jones & Crispin, 2012, p. 15).

#### **3.4.1.5 REFLEJO PALPEBRAL**

La vía eferente de este reflejo requiere la integridad del nervio facial (nervio craneal VII) y el músculo orbicular del ojo. La evaluación se realiza con la ayuda de un hisopo se debe tocar ligeramente y alternadamente los cantos nasal y temporal de la fisura palpebral, se estimula las fibras nerviosas sensitivas del nervio trigémico y se evidencia la respuesta motora del nervio facial (García & Martínez, 2005, p. 31).

#### **3.4.1.6 REFLEJO SWINGING**

También conocida como prueba de balanceo de la linterna. La pupila bajo iluminación se contrae un poco más que la pupila contralateral y cuando una

fuentes de luz se dirige rápidamente de un ojo a otro, la pupila recién iluminada se debe constreñir un poco más allá de lo que ya se había estrechado (Maggset *al.* 2009, pp. 100 – 101).

#### **3.4.1.7 REFLEJO DAZZLE**

Se puede valorar mediante la aplicación de una luz muy intensa en la pupila, esta técnica requiere del transiluminador de Finoff. La respuesta normal es un rápido parpadeo. Esta es otra prueba para valorar la función aferente (Petersen-Jones & Crispin, 2012, p. 8).

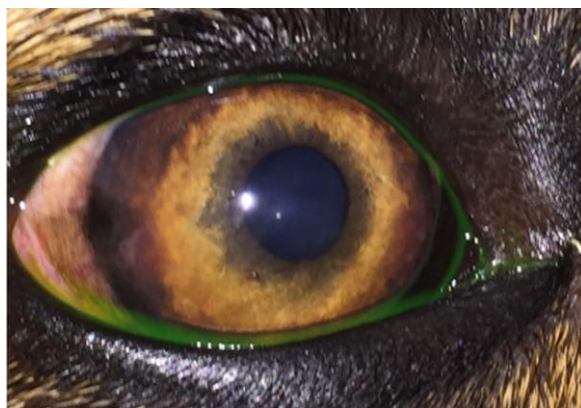


#### **3.4.1.8 EVALUACIÓN CON FLUORESCÉINA**

Como ya se ha mencionado esta técnica nos permite diferenciar si existe una patología similar a la queratoconjuntivitis superficial crónica inmunomediada, ya que este colorante no tiñe la zona vascularizada (Figuras 17 y 18) (Turner, 2010, p. 184).



**Figura 17.- Colocación y evaluación con fluoresceína Paciente T20 – HCN: 6360**



**Figura 18.- Queratoconjuntivitis Superficial Crónica Inmunomediada – Tinción con fluoresceína. Paciente: C7 - HCN: 2684A**

### **3.5 IMPLEMENTACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS**

#### **3.5.1 TRATAMIENTO EXPERIMENTAL**

El tratamiento experimental (grupo 1) para pacientes que presentan QSCI consiste en la utilización de una inyección subconjuntival de Acetonida de Triamcinolona (Figura 19) y enviar a casa la colocación de Tacrolimus en ungüento (Tacroz®) 0.03%.



Procedimiento para el tratamiento experimental:

- **Día 0:** Colocar una inyección subconjuntival de Acetonida de Triamcinolona (Atriben®) que es un corticoide de depósito a una dosis de 0.2 ml en perros grandes y 0.1 ml en perros pequeños (OU). Se enviará la colocación de una capa de 4 mm de Tacrolimus (Tacroz®) al 0.03% cada ocho horas (TID) en cada ojo.
  
- **Día 15:** Se realizará el primer control del paciente para verificar su evolución y colocar una segunda dosis subconjuntival de Acetonida de Triamcinolona (Atriben®) a una dosis de 0.20 ml en perros grandes y 0.10 ml en perros pequeños (OU). Se enviará la colocación de una capa de 4 mm de Tacrolimus (Tacroz®) al 0.03% cada ocho horas (TID) en cada ojo.
  
- **Día 30:** Se realizará el segundo control para verificar el progreso del paciente utilizando el tratamiento experimental, se suspende la inyección subconjuntival siempre y cuando ya no exista vascularización y se considerará bajar la dosis de Tacrolimus (Tacroz®) al 0.03% cada doce horas (BID) en cada ojo, según el progreso del paciente que se evidenciará en el examen oftalmológico.
  
- **Día 45:** Se realizará el tercer control para verificar el progreso del paciente utilizando el tratamiento experimental, y establecer si se mantienen la colocación de una capa de 4 mm de Tacrolimus (Tacroz®) al 0.03% cada doce horas (BID) o retomar las aplicaciones cada ocho horas (TID) en cada ojo.
  
- Se informará al propietario que es importante el uso de un guante previamente a la colocación del Tacrolimus 0.03% o se puede realizar la aplicación con un hisopo húmedo. Se depositará el Tacrolimus 0.03% debajo del párpado inferior para posteriormente brindar un masaje en el ojo. Al igual que en el tratamiento de rutina, es importante mencionar al propietario que la mascota puede tener recaídas y pueda necesitar de las

inyecciones subconjuntivales de Acetonida de Triamcinolona (Atriben®) cuando el can ha estado expuesto a rayos UV, sobre todo en los equinoccios de marzo y septiembre.

### 3.5.2 TRATAMIENTO DE RUTINA

El tratamiento control (grupo 2) implementado en la Clínica Veterinaria Dogtor'sCat por la MVZ especialista en oftalmología Natalia Izurieta para pacientes que presentan queratoconjuntivitis superficial crónica inmunomediada consiste en la utilización de una inyección subconjuntival de Acetonida de Triamcinolona (Figura 19) y enviar a casa la colocación de 1 gota de Ciclosporina A al 1% OU, con frecuencia según el criterio médico.

Procedimiento para el tratamiento de rutina:

- **Día 0:** Colocar una inyección subconjuntival de Acetonida de Triamcinolona (Atriben®) que es un corticoide de depósito, a una dosis de 0.2 ml en perros grandes y 0.1 ml en perros pequeños (OU). Se enviará la colocación de una gota de ciclosporina al 1% cada ocho horas (TID) en cada ojo.
- **Día 15:** Se realizará el primer control del paciente para verificar su evolución y colocar una segunda dosis subconjuntival de Acetonida de Triamcinolona (Atriben®), a una dosis de 0.2 ml en perros grandes y 0.1 ml en perros pequeños (OU). Se enviará la colocación de una gota de ciclosporina al 1% cada ocho horas (TID) en cada ojo.
- **Día 30:** Se realizará el segundo control para verificar el progreso del paciente con este tratamiento, se suspende la inyección subconjuntival siempre y cuando ya no exista vascularización y se considerará bajar la dosis a una gota de ciclosporina al 1% cada doce horas (BID) en cada ojo según el progreso del paciente que se evidenciará en el examen oftalmológico.

- **Día 45:** Se realizará el tercer control para verificar el progreso del paciente con este tratamiento, y establecer si se mantiene una gota en cada ojo cada doce horas o retomar una gota cada ocho horas de ciclosporina al 1%. Hay que informar al propietario que la mascota puede tener recaídas durante el año y pueda necesitar de las inyecciones subconjuntivales de Acetonida de Triamcinolona (Atriben) cuando el can haya estado expuesto a rayos UV, sobre todo en los equinoccios de marzo y septiembre.



**Figura 19.-** Colocación de inyección subconjuntival de acetónida de triamcinolona, previamente anestesiado localmente con tetracaína).

Los signos que se evaluarán en ambos tratamientos son:

- Vascularización corneal
- Opacidad por pigmento
- Degeneración corneal

Dependiendo de los resultados obtenidos se utilizará un diagrama para la evaluación y evolución de la queratoconjuntivitis superficial crónica inmunomediada (Tabla 3).

Tabla 3.- Diagrama para evaluación de QSCI en base a cuadrantes y fases de la enfermedad.

OD			OS		
Fase Activa (FA)			Fase Secular (FS)		
Fase	Diagrama	Ejemplo	Fase	Diagrama	Ejemplo
FA1		 Paciente T14 (OD)	FS1		 Paciente T16 (OS)
FA2		 Paciente T2 (OS)	FS2		 Paciente C20 (OD)
FA3		 Paciente T3 (OD)	FS3		 Paciente C15 (OD)
FA4		 Paciente C16 (OS)	FS4		 Paciente T4 (OS)

OD = ojo derecho; OS = ojo izquierdo; FA = Fase Activa; FS = Fase Secular.

### 3.6 DISEÑO EXPERIMENTAL

Se realizó el análisis estadístico utilizando una agrupación de los pacientes según raza y categorías de edad. Se analizó cada caso y se evaluó el nivel de exposición y el avance de la patología en los pacientes del estudio. Los resultados encontrados fueron analizados para determinar si existe diferencia significativa entre cada grupo de caninos (experimental y control) utilizando la prueba de *Chi* cuadrado.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA

En el presente estudio se incluyeron en total cuarenta y siete caninos diagnosticados con queratoconjuntivitis superficial crónica inmunomediada (QSCI), a través de una evaluación oftalmológica completa. Los animales fueron distribuidos en dos grupos, 25 caninos formaron el primer grupo (grupo experimental), 5 caninos que fueron sometidos a la primera evaluación no regresaron al primer control y seguimiento; mientras que en el segundo grupo (grupo control), se incluyeron 22 caninos, de los cuales 2 pacientes abandonaron el tratamiento y seguimiento. En total 40 caninos terminaron todos los controles, estos fueron incorporándose en cada grupo según el orden de llegada a la consulta oftalmológica (ver Anexo 2 y 3).

Del total de pacientes diagnosticados con QSCI, se determinó un 60% de machos y 40% de hembras que presentaron la enfermedad, la distribución de los pacientes por grupo se detalla en la Tabla 4. Una distribución muy similar fue encontrada en la investigación realizada en el año 2012 en la Clínica Veterinaria Dogtor'sCat, donde el 65.53% fueron machos y 34.47% fueron hembras de un total de 61 pacientes evaluados (Cortez, 2012, p.54).

**Tabla 4.- Distribución de pacientes diagnosticados con QSCI según el sexo**

	Grupo 1		Grupo 2		Total	
	n	%	n	%	n	%
Machos	11	55	13	65	24	60
Hembras	9	45	7	35	16	40
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100</b>	<b>20</b>	<b>100</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

El 50% de pacientes del estudio fue de la raza Pastor Alemán, 20% fueron caninos mestizos con una base fenotípica de Pastor Alemán, dejando a las demás razas distribuidas en el 30% restante (ver Tabla 5), estos resultados

concuerdan con otras investigaciones, en donde las razas más predispuestas a presentar QSCI son Pastor Alemán y el Greyhound (Nell, Walde, Billich, Vit&Maingassner, 2005, p. 39), en Ecuador esta última raza es poco frecuente; sin embargo, en el estudio de Cortez (2012, p. 49) la raza más afectada fue el Pastor Alemán con el 73,77 % (45/61).

**Tabla 5.- Distribución de la población según la raza en pacientes con QSCI.**

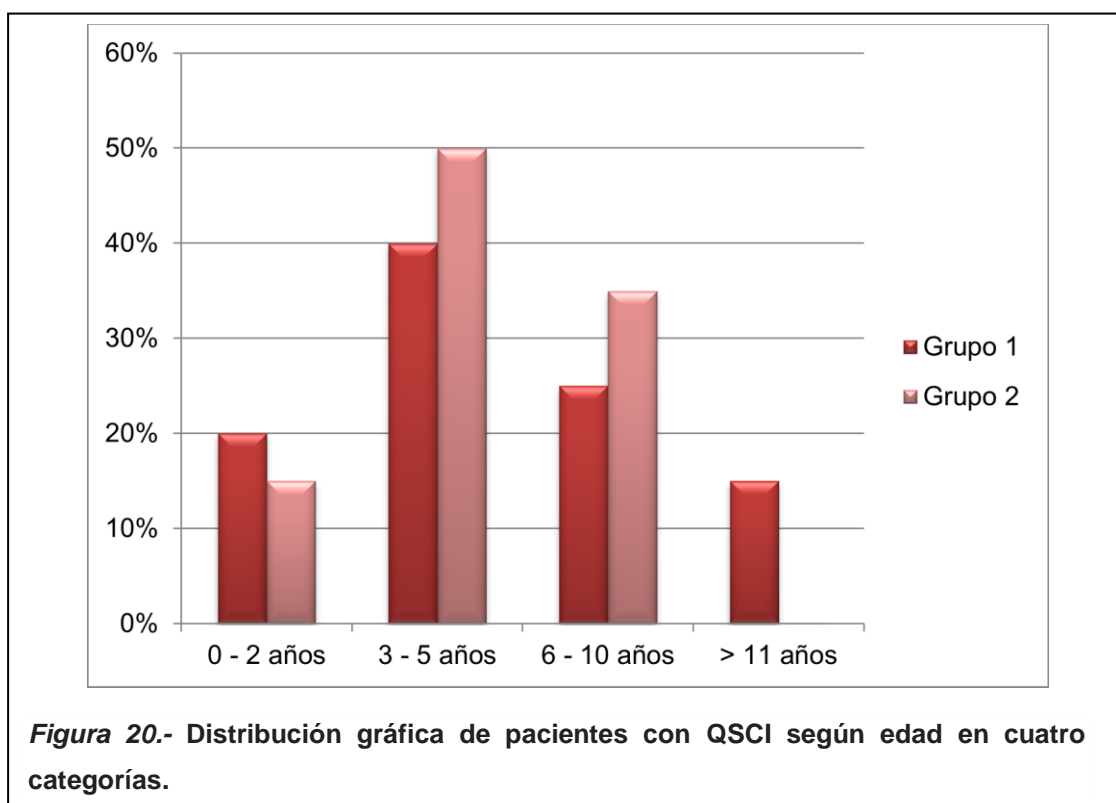
Raza	Grupo 1		Grupo 2		Total	
	n	%	n	%	n	%
Pastor Alemán	8	40	12	60	20	50
Mestizo Pastor Alemán	4	20	4	20	8	20
Mestizo Indiferenciado	1	5	2	10	3	7.5
ShihTzu	3	15	-	-	3	7.5
Rottweiler	1	5	-	-	1	2.5
AlaskanMalamute	1	5	-	-	1	2.5
BorderCollie	1	5	-	-	1	2.5
Labrador Retriever	1	5	-	-	1	2.5
Golden Retriever	-	-	1	5	1	2.5
Akita Americano	-	-	1	5	1	2.5
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100</b>	<b>20</b>	<b>100</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

Se determinó que la edad de mayor presentación de la QSCI en el estudio se encuentra entre las edades de 3 – 5 años con un 45%, seguido de las edades comprendidas entre 6 - 10 años con un 30%, mientras que con presentaciones menores se observa que un 17.5% se presentó en edades comprendidas entre 0 – 2 años y un 7.5% que corresponde a pacientes mayores a 11 años (Tabla 6 y Figura 20). Sin embargo, en el estudio realizado por Cortez (2012, p. 55), en una muestra de 61 pacientes, los caninos comprendidos entre los 6 – 10 años encabezaron el estudio, ocupando el 42,6% (26/61), seguidos por el grupo

comprendido entre los 3 – 5 años con un 34.4% (21/61), mientras que presentaciones menores se encontraron en pacientes que comprendieron edades entre 0 – 2 años con 21.3% (13/61) y sólo se identificó un paciente mayor a los 11 años que representó el 1.6% (1/61).

**Tabla 6.- Distribución de pacientes QSCI según edad.**

	Grupo 1		Grupo 2		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>0 – 2 años</b>	4	20	3	15	<b>7</b>	<b>17.5</b>
<b>3 – 5 años</b>	8	40	10	50	<b>18</b>	<b>45</b>
<b>6 – 10 años</b>	5	25	7	35	<b>12</b>	<b>30</b>
<b>&gt; 11 años</b>	3	15	0	0	<b>3</b>	<b>7.5</b>
<b>Total</b>	20	100	20	100	<b>40</b>	<b>100</b>





## **4.2 RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN OFTALMOLÓGICA**

### **4.2.1 REFLEJO DE AMENAZA**

El reflejo de amenaza es uno de los parámetros de la evaluación inicial de cada paciente en el examen oftalmológico completo, este reflejo se evalúa bajo dos condiciones, en luz y en penumbra, esto permite poder determinar si existe una pérdida de visión del paciente. En el estudio, varios pacientes de ambos grupos tuvieron una disminución de la visión, como lo podemos comprobar en la Tabla 7, el 7.5% de los pacientes del grupo 1 no respondieron al reflejo de amenaza en luz, al evaluar ambos ojos; al evaluar los pacientes del grupo 2, el 20% no respondieron al reflejo de amenaza en luz en el ojo izquierdo (OS) y el 7.5% en el ojo derecho (OD). Sin embargo, al evaluar el mismo reflejo en penumbra, el 10% de los pacientes del grupo 1, presentaron una falta de respuesta en ambos ojos (OU), mientras que en el grupo 2 el ojo derecho presentó una afección del 10% y el ojo izquierdo (OS) presentó una afección del 20%.

### **4.2.2 DEAMBULACIÓN**

El examen de deambulación es un parámetro de evaluación oftalmológica, que consiste en colocar varios obstáculos en el ambiente del paciente para verificar si existen choques contra ellos, esto permite valorar si la pérdida de visión es grave, aunque suele ser algo subjetiva, ya que los caninos se guían mucho por el olfato cuando la pérdida visual ha sido por un tiempo moderado. En la evaluación de este reflejo, los pacientes de ambos grupos tuvieron una disminución de la visión. En la Tabla 7, se aprecia que el 5% de los pacientes del grupo 1 y 2 no respondieron a la evaluación de deambulación (1/20).

### **4.2.3 TAMAÑO PUPILAR**

La evaluación pupilar es un parámetro que nos permite evaluar el tamaño, la simetría y la ubicación de las pupilas. Lamentablemente, este parámetro no se lo puede evaluar cuando hay una ocupación corneal importante, relaciona a queratopatías como la QSCI. El 20% de pacientes del grupo 1 no pudieron ser

evaluados en ambos ojos (OU), mientras que en el grupo 2, el 15% de pacientes no pudo ser evaluado su ojo derecho, y en el 25% de pacientes no pudo ser evaluado su ojo izquierdo (OS) (ver Tabla 7).

#### **4.2.4 REFLEJO FÚNDICO**

El reflejo fúndico es un parámetro importante en la evaluación oftalmológica para el diagnóstico de QSCI, que se evalúa mediante la utilización de una luz intensa que permite observar el *tapetum* y de presentar una opacidad u ocupación anormal de la córnea, el reflejo fúndico se va a ver comprometido. En la Tabla 7 se observa que en el grupo 1, el 57.5% presenta reflejo fúndico en el ojo derecho y el 65% en el ojo izquierdo; el grupo 2 presentó resultados superiores, el 82.5% en el ojo derecho (OD) y 67.5% en el ojo izquierdo. Esta diferencia está relacionada al grado de vascularización corneal, como se puede observar en las Tablas 9 y 10.

#### **4.2.5 REFLEJOS FOTOMOTORES PUPILARES**

Este reflejo se evalúa con la presencia de una luz muy intensa directamente en el ojo, y la miosis y su mantenimiento representa el reflejo directo, mientras que el ojo contralateral debe producirse una ligera miosis al que se le llamará reflejo consensual o indirecto. Estos reflejos se verán afectados por el grado de ocupación corneal. La Tabla 7 indica que el grupo 1 presentó un 90% de pacientes que respondieron a los reflejos directo y consensual para ambos ojos (OU), mientras que el grupo 2 presentó una disminución de respuesta a los reflejos fotomotres pupilares de un 85% en el reflejo directo y un 80% para el ojo derecho (OD), mientras que el ojo izquierdo (OS), se observó que el 75% respondió para ambos reflejos.

#### **4.2.6 OTROS PARAMETROS**

La evaluación de los reflejos: corneal, palpebral, trigémino, abducens, dazzle y swinging estuvieron dentro de los parámetros normales al examen oftalmológico, en todos los pacientes de ambos grupos (ver Tabla 7).

**Tabla 7.-Resultados del examen oftalmológico para el diagnóstico de QSCI en base a la Ficha Oftalmológica.**

	Grupo 1				Grupo 2				
	OD		OS		OD		OS		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Reflejo de Amenaza (con luz)	18.5	92.5	18.5	92.5	18.5	92.5	16	80	
Reflejo de Amenaza (sin luz)	18	90	18	90	18	90	16	80	
Deambulación	19	95	19	95	19	95	19	95	
Tamaño Pupilar	16	80	16	80	17	85	15	75	
Reflejo Fúndico	11.5	57.5	13	65	16.5	82.5	13.5	67.5	
RFP	Directo	18	90	18	90	17	85	15	75
	Consensual	18	90	18	90	16	80	15	75
Reflejo Corneal	20	100	20	100	20	100	20	100	
Reflejo Palpebral	20	100	20	100	20	100	20	100	
Reflejo Trigémico/Abducens	20	100	20	100	20	100	20	100	
Dazzle	20	100	20	100	20	100	20	100	
Swinging	0	0	0	0	0	0	0	0	

**RFP** = Reflejo Fotomotor Pupilar; **OD** = ojo derecho; **OS** = ojo izquierdo.

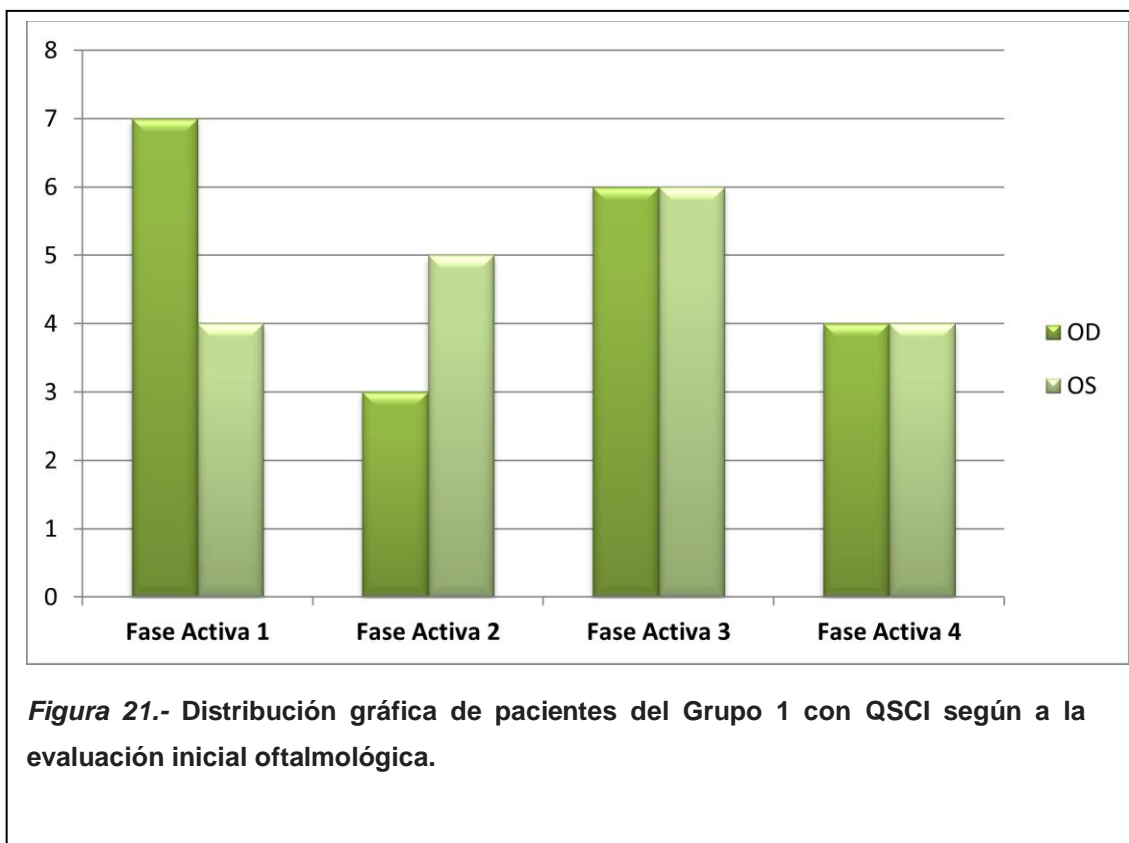
### 4.3 RESULTADOS SEGÚN EL GRADO DE AFECCIÓN

#### 4.3.1 TRATAMIENTO EXPERIMENTAL (GRUPO 1)

Como se mencionó anteriormente, se integraron 20 pacientes al grupo 1, y se determinó que 39 de los 40 ojos examinados llegaron en una fase activa, excepto el ojo izquierdo del paciente T11 que no presentó signos de presentar QSCI (ver Tabla 9 y Anexos 2 y 4).

La Figura 21 detalla los porcentajes en los distintitos grados de presentación de la QSCI a la primera evaluación. Se diagnosticó que 7/20 (35%) ojos derechos (OD) y 4/20 (20%) se encontraron en Fase Activa 1; siguiente a esto se establece que 3/20 (15%) OD y 5/20 (25%) OS se encontraron en Fase Activa 2; 6/20 OD (30%) y 6/20/ (30%) OS se encontraron en Fase Activa 3; mientras

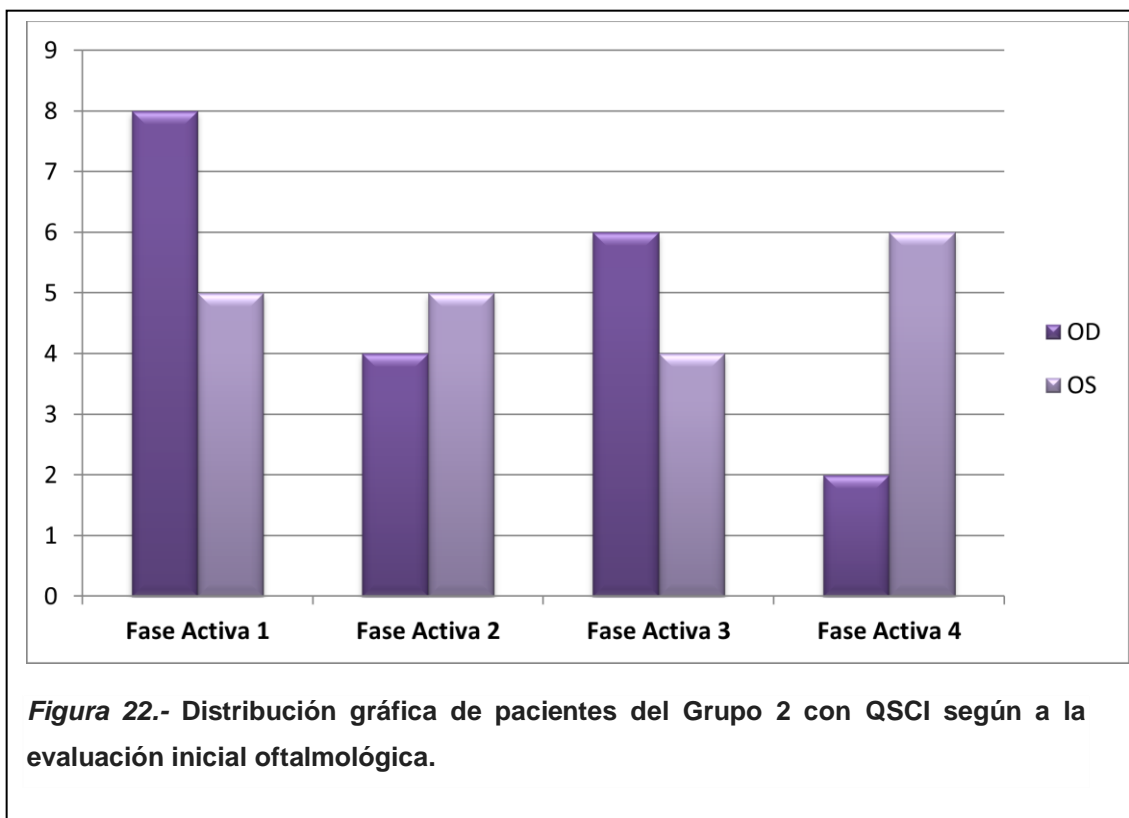
que 4/20 (20%) OD y 4/20 (20%) OS llegaron en Fase Activa 4; y 1/20 (5%) OS perteneciente al paciente sin signos de la enfermedad.



#### 4.3.2 TRATAMIENTO CONTROL (GRUPO 2)

Se incorporaron 20 pacientes al grupo 2, y se determinó que los 40 ojos examinados llegaron en una fase activa de la enfermedad (ver Tabla 10 y Anexos 3 y 5).

Se observa en la Figura 22 como se distribuyeron los ojos en los distintitos grados de presentación de la QSCI a la primera evaluación. Se diagnosticó que 8/20 (40%) ojos derechos (OD) y 5/20 (25%) se encontraron en Fase Activa 1; siguiente a esto se establece que 4/20 (20%) OD y 5/20 (25%) OS se encontraron en Fase Activa 2; 6/20 OD (30%) y 4/20/ (20%) OS se encontraron en Fase Activa 3; mientras que 2/20 (10%) OD y 6/20 (30%) OS llegaron en Fase Activa 4.

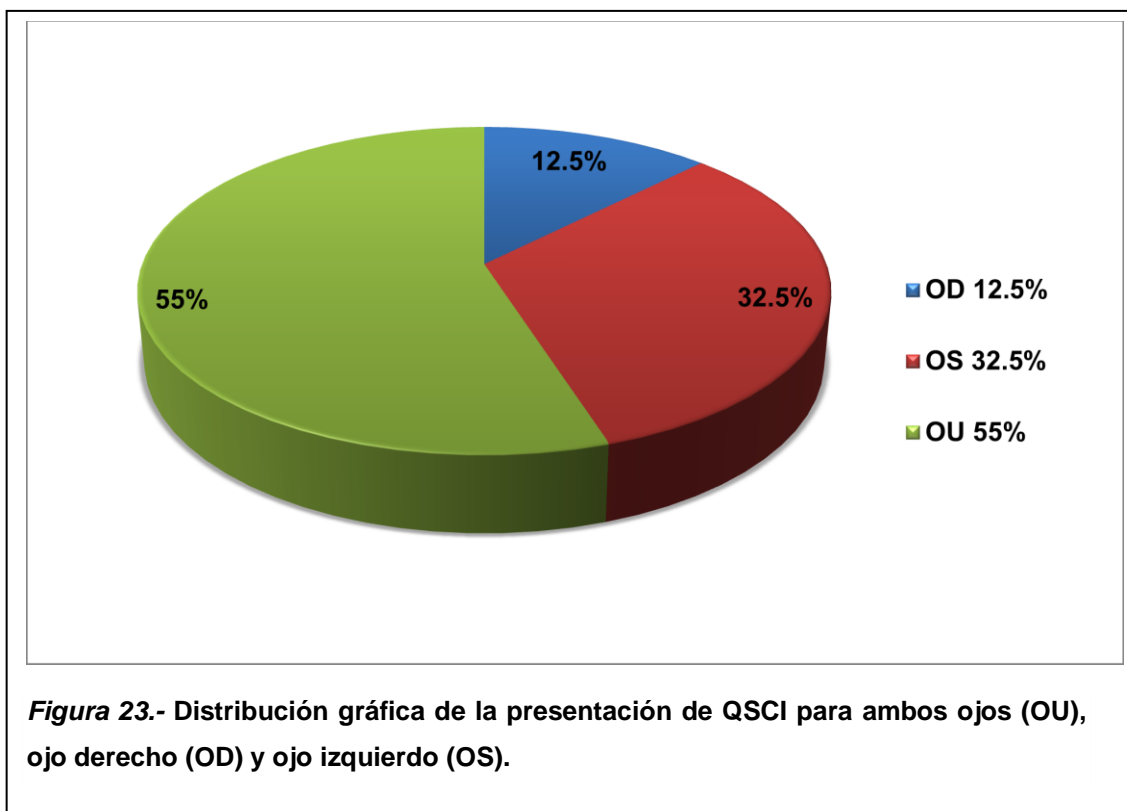


#### 4.4 EVALUACION DE LOS TRATAMIENTOS UTILIZADOS

Se determinó que el 100% de los pacientes de ambos grupos iniciaron el tratamiento en fase activa (vascularización), con la diferencia del grado de vascularización que estos presentaron (ver Tablas 9 y 10; Figuras 21 y 22). Se determinó que el 55% de los pacientes presentaron una afección bilateral homogénea en diferentes grados, seguido por el 32.5% de pacientes que tuvieron una afección en mayor grado del ojo izquierdo (OS), finalmente el 12.5% tuvieron una afección de mayor grado correspondiente al ojo derecho (OD) (ver Anexos 2 y 3; Figura 23).

Al analizar los resultados de la evaluación oftalmológica inicial en ambos ojos (ver Tabla 8), tomando en cuenta la vascularización observada (Fase Activa), se pueden clasificar en cuatro categorías según el grado de afectación, como se indica en la Tabla 3. Al analizar los resultados mediante la utilización de la prueba de *Chi* cuadrado, se pudo demostrar que no existe diferencia

significativa en la presentación de la patología en un determinado ojo ( $Ch^2 = 3.15 < 7.81$ ).



**Tabla 8.-Distribución del grado de afección de QSCI en Fase Activa**

Ojo	Fase Activa (Evaluación Inicial)				Total
	A1	A2	A3	A4	
OD	15	7	12	6	40
OS	9	10	10	10	39
<b>Total</b>	24	17	22	16	<b>79</b>

Al evaluar los resultados de los tratamientos (Tacrolimus vs. Ciclosporina A) en ambos ojos de cada grupo de pacientes, se pudo demostrar que existe una diferencia significativa ( $Ch^2 = 13.53 > 7.81$ ) en el efecto de cada medicamento, los pacientes sometidos al tratamiento experimental presentaron una mejor respuesta. Para determinar el progreso de los pacientes, se procedió a cuantificar la reducción de la vascularización y el grado de pigmentación, al final del estudio se determinó la fase y grado de estado de cada ojo en todos

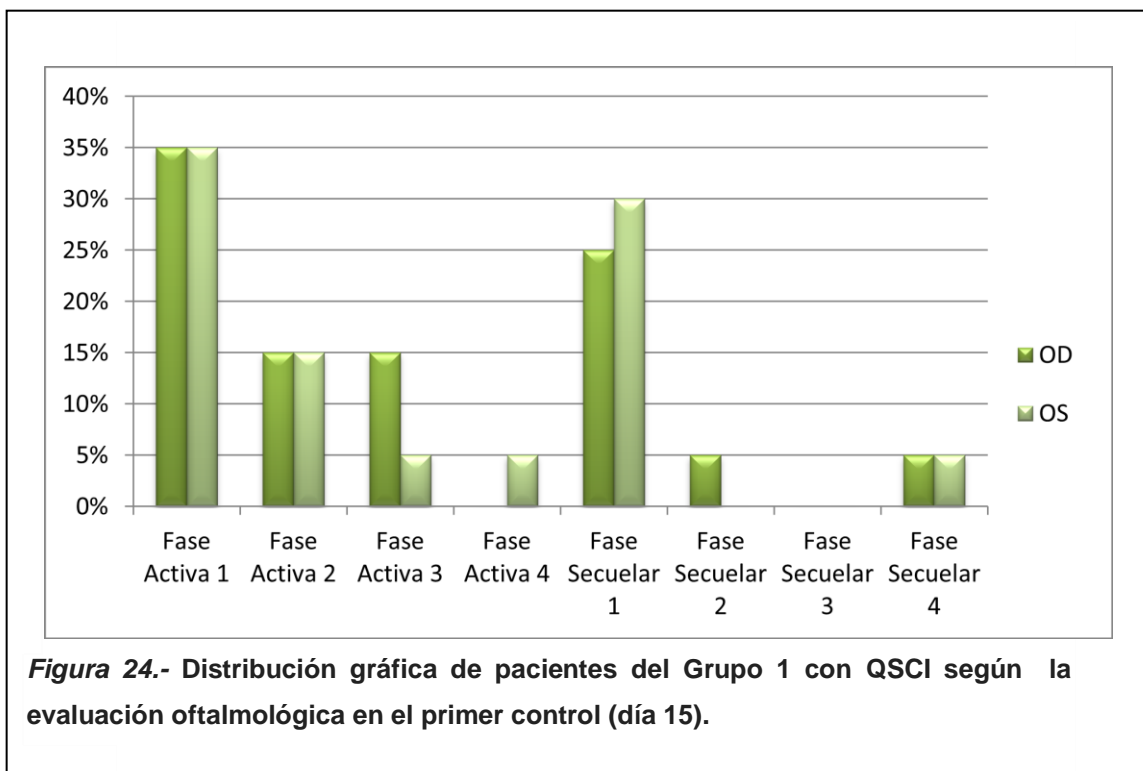
los pacientes. El día 75 de iniciado el tratamiento, solamente se observó 3 pacientes del grupo experimental en Fase Activa grado 1 (OU), los cuales a la evaluación oftalmológica inicial estuvieron en Fase Activa grado 3; mientras que en el grupo control, 5 pacientes terminaron el estudio en Fase Activa grado 1, los cuales a la evaluación oftalmológica inicial estuvieron en Fase Activa grados 1 (2), 2 (2) y 4 (1).

#### **4.4.1 RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EXPERIMENTAL**

En la evaluación inicial (día 0) de los pacientes diagnosticados con QSCI pertenecientes al grupo 1, se estableció que el 100% de ojos derechos y el 95% de ojos izquierdos llegaron en fase activa, de los cuales un ojo izquierdo no presentó afección aparente relacionada a *pannus* (Tabla 9 y Figura 21). En base a estos datos se instauró el tratamiento para el grupo experimental con una inyección subconjuntival de Acetonida de Triamcinolona (OU) y se envió el tratamiento a casa de Tacrolimus (Tacroz®) 0.03% OU/TID en cada ojo y realizar el control de progreso en 15, 45 y 75 días posteriores. El protocolo se detalla en el Capítulo III.

El primer control se realizó al día 15, y se observó que el 35% de pacientes para ambos ojos (OU) pasaron a una fase secuelar, mientras que el 65% OD y 60% OS se mantuvieron en fase activa, pero en grados más bajos (ver Tabla 9). Se observó que la distribución de las fases, ya sea activa o secuelar fueron variadas al igual que los grados de presentación fueron distintos para cada ojo como se observa en la Figura 24 y la Tabla 9.

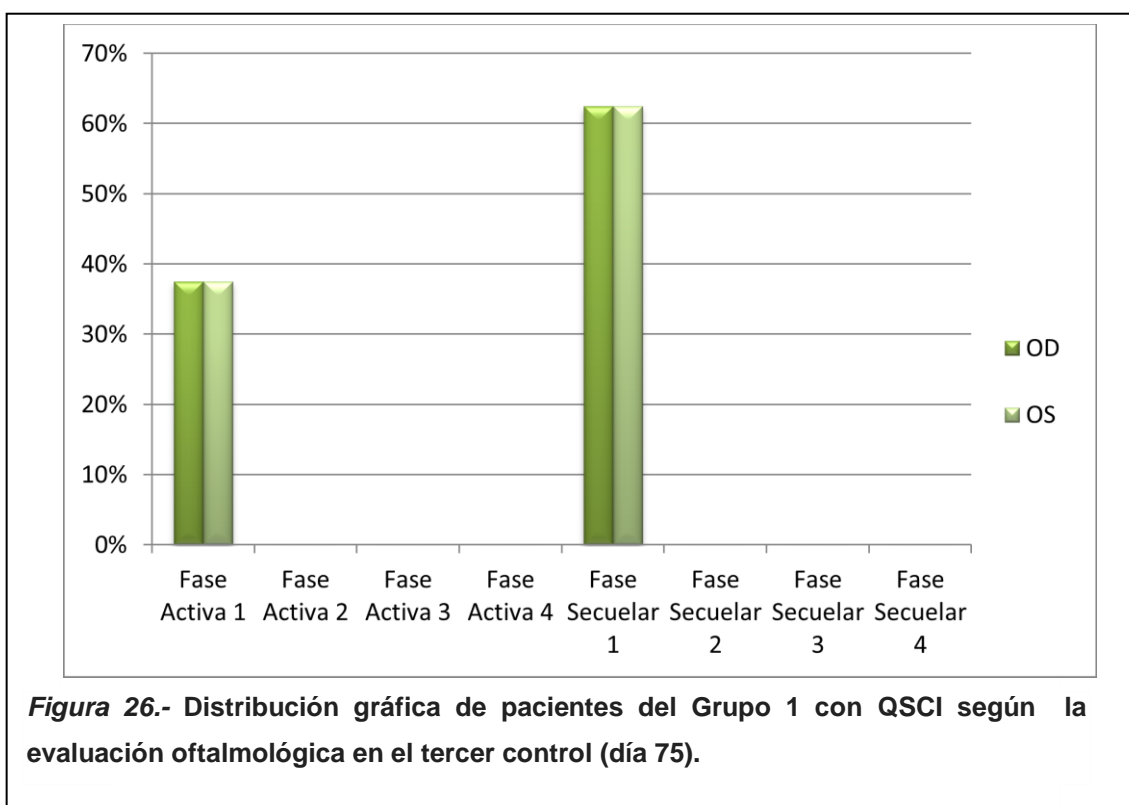
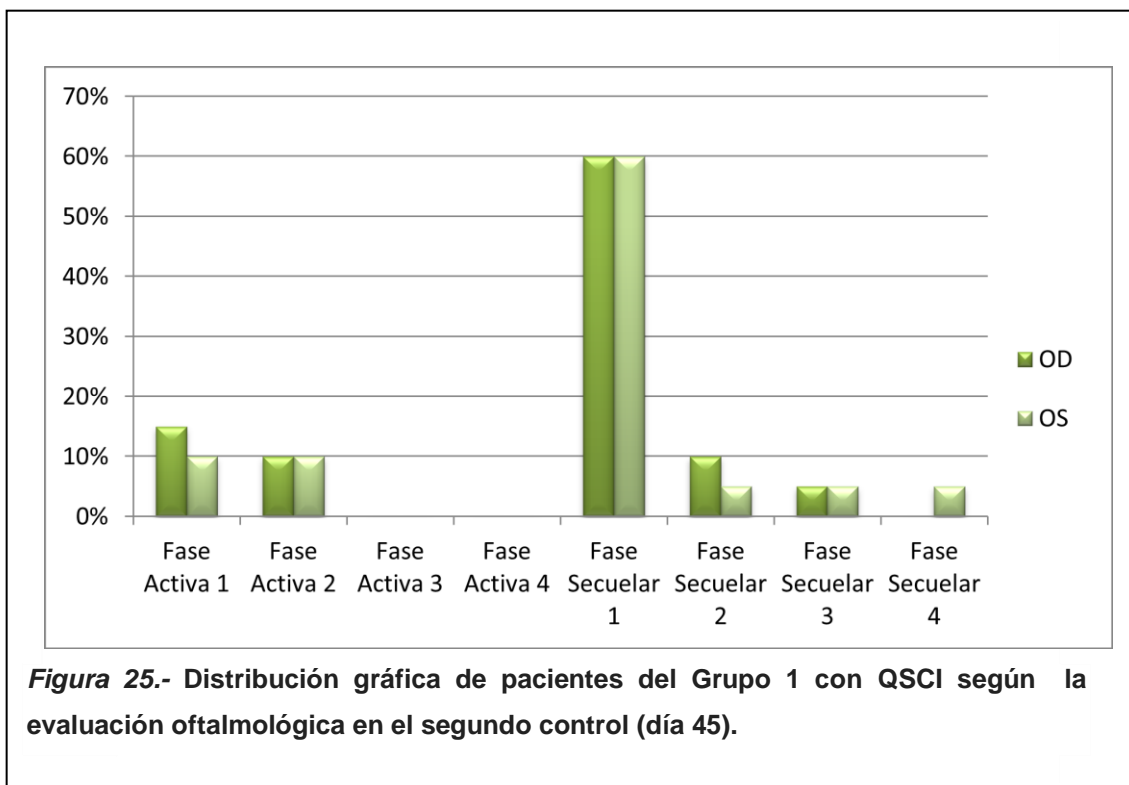
Se mantuvo el mismo manejo de los fármacos, en base a una inyección subconjuntival de Acetonida de Triamcinolona (OU) y se envió el tratamiento a casa de Tacrolimus (Tacroz®) 0.03% OU/TID en cada ojo y realizar el control de progreso en 30 días.



En el segundo control (día 45) se observó que el 25% OD y el 20% OS se mantuvo en una fase activa, mientras que el 75% OU se encontraron en fase secuelar, en distintos grados, ver Tabla 9. Se observó que la distribución de las fases, ya sea activa o secuelar tuvieron cambios dramáticos al igual que los grados de presentación fueron evidentes para cada ojo, como se observa en la Figura 25 y la Tabla 9.

Se mantuvo el tratamiento enviado a casa en base a Tacrolimus (Tacroz®) 0.03% OU y se analizó que pacientes necesitarían una aplicación BID (cada 12 horas) y cuales se mantendrían en una aplicación TID (cada 8 horas) del ungüento en cada ojo. Se evaluó la necesidad de colocar una tercera aplicación subconjuntival de Acetonida de Triamcinolona.





El tercer control (día 75), sólo se examinaron ocho pacientes de los veinte pacientes que iniciaron en el grupo 1, de los cuales el 37.5% OU se

encontraron en una fase activa grado 1, y el 62.5% OU se encontraron en una fase secuelar grado 1, ver Tabla 9.

En los ocho pacientes que asistieron al tercer control, se observó que la distribución de las fases, ya sea activa o secuelar tuvieron una presentación en grados menores (ver Figura 26 y la Tabla 9).

Se mantuvo el tratamiento enviado a casa en base a Tacrolimus (Tacroz®) 0.03% OU y se analizó que pacientes continuarían con una aplicación BID (cada 12 horas) y que pacientes retomarían la aplicación TID (cada 8 horas) del ungüento en cada ojo y evaluar la necesidad de colocar una cuarta aplicación subconjuntival de Acetonida de Triamcinolona.

**Tabla 9.-Resultados del Tratamiento Experimental en base a la vascularización (Fase Activa) y pigmentación (Fase Secuelar).**

Grado de Afección		Día 0		Día 15		Día 45		Día 75		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Fase Activa	OD	A1	7	35	7	35	3	15	3	37.5
		A2	3	15	3	15	2	10	-	-
		A3	6	30	3	15	-	-	-	-
		A4	4	20	-	-	-	-	-	-
	<b>Total OD</b>		<b>20</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>65</b>	<b>5</b>	<b>25</b>	<b>3</b>	<b>37.5</b>
	OS	A1	4	20	7	35	2	10	3	37.5
		A2	5	25	3	15	2	10	-	-
		A3	6	30	1	5	-	-	-	-
		A4	4	20	1	5	-	-	-	-
	<b>Total OS</b>		<b>19</b>	<b>95</b>	<b>12</b>	<b>60</b>	<b>4</b>	<b>20</b>	<b>3</b>	<b>37.5</b>
Fase Secuelar	OD	S1	-	-	5	25	12	60	5	62.5
		S2	-	-	1	5	2	10	-	-
		S3	-	-	-	-	1	5	-	-
		S4	-	-	1	5	-	-	-	-
	<b>Total OD</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>35</b>	<b>15</b>	<b>75</b>	<b>5</b>	<b>62.5</b>
	OS	S1	-	-	6	30	12	60	5	62.5
		S2	-	-	-	-	1	5	-	-
		S3	-	-	-	-	1	5	-	-
		S4	-	-	1	5	1	5	-	-
	<b>Total OS</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>35</b>	<b>15</b>	<b>75</b>	<b>5</b>	<b>62.5</b>

No se han encontrado otros estudios similares en perros, por lo que los resultados del presente estudio son comparados con un estudio realizado en el 2003 en pacientes humanos utilizando Tacrolimus al 0.03% en varias patologías inmunomediadas (Rikkers, Holland, Drayton, Michel, Torres & Takhashi, 2003, pp. 297 – 302), donde se comprobó su efectividad al disminuir los signos oftalmológicos asociados a esta patología. Los pacientes suspendieron los tratamientos a base de corticoides, Ciclosporina A, antibióticos, entre otros medicamentos, implementándose una monoterapia de Tacrolimus al 0.03%, observándose buenos resultados, es así que un paciente sólo tuvo que utilizar el Tacrolimus dos veces a la semana para controlar los signos asociados a la queratoconjuntivitis, y en el resto de pacientes se mantuvo las aplicaciones cada doce horas; en todos los pacientes se mejoró la función visual y disminuyó dramáticamente la inflamación ocular, la evaluación de seis semanas fue constante y posterior a esto se realizó un seguimiento no tan frecuente de 5 a 14 meses sin historial de ardor o dolor a la aplicación oftálmica de un ungüento dermatológico, pese a que el estudio indica que la aplicación dermatológica si genera malestar en los pacientes.

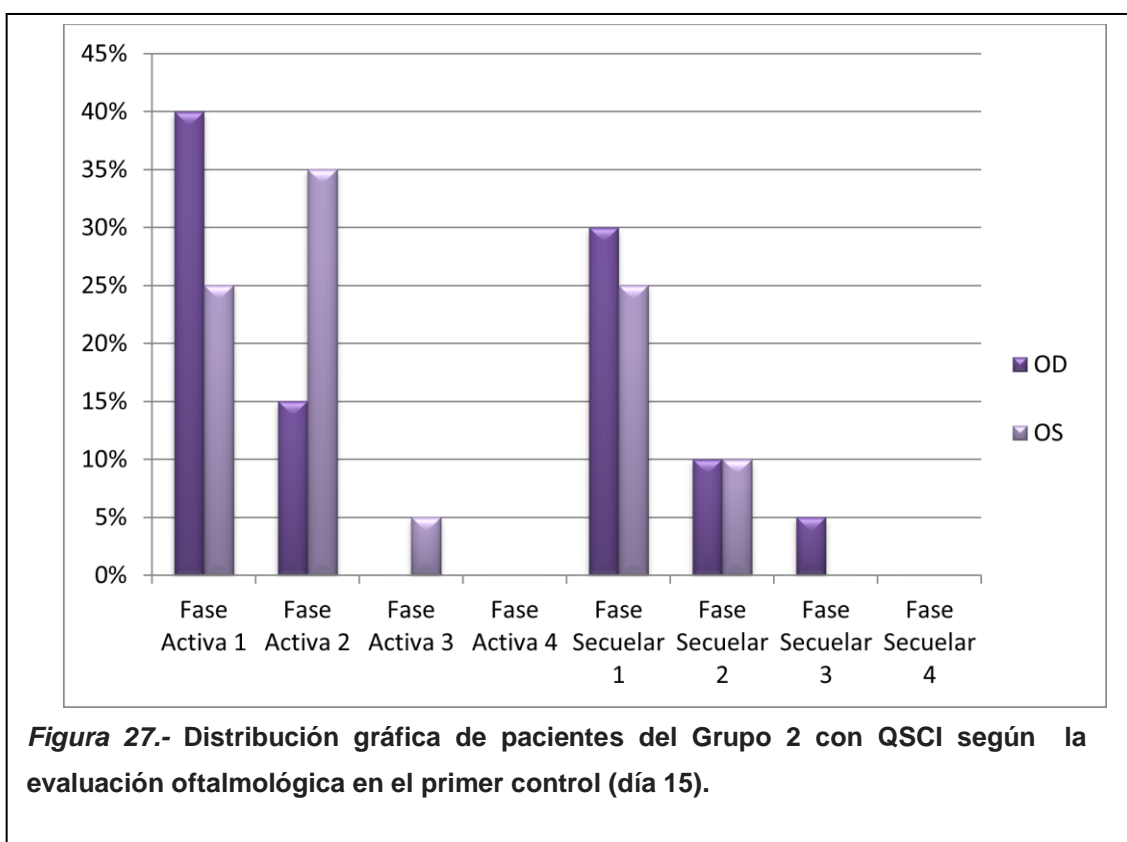
#### **4.4.2 RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE RUTINA**

En la primera evaluación (día 0) de los pacientes diagnosticados con QSCI pertenecientes al grupo 2, se estableció que el 100% de ambos ojos (OU) llegó en fase activa (ver Tabla 10). En base a estos datos se instauró el tratamiento para el grupo experimental con una inyección subconjuntival de Acetonida de Triamcinolona (OU) y se envió el tratamiento a casa en base a Ciclosporina A (Cs A) 1% OU/TID en cada ojo y realizar el control de progreso en 15, 45 y 75 días posteriores. El protocolo se detalla en el Capítulo III.

El primer control se realizó al día 15, y se observó que el 45% OD y 35% OS pasaron a una fase secuelar, mientras que el 55% OD y 65% OS se mantuvieron en fase activa, pero en grados más bajos (ver Tabla 10). Se observó que la distribución de las fases, ya sea activa o secuelar fueron

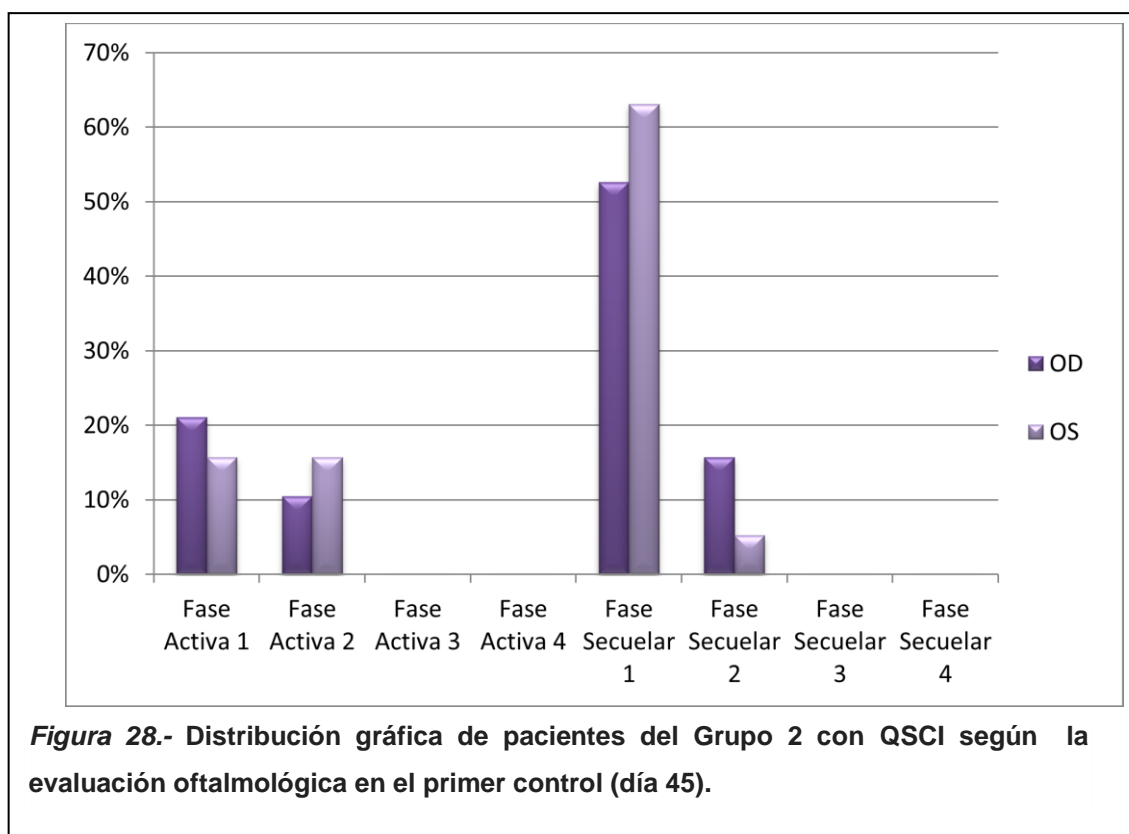
variadas al igual que los grados de presentación fueron distintos para cada ojo como se observa en la Figura 27 y la Tabla 10.

Se mantuvo el mismo manejo de los fármacos, en base a una inyección subconjuntival de Acetonida de Triamcinolona (OU) y se envió el tratamiento a casa en base a Ciclosporina A (Cs A) 1% OU/TID en cada ojo y realizar el control de progreso en 30 días.



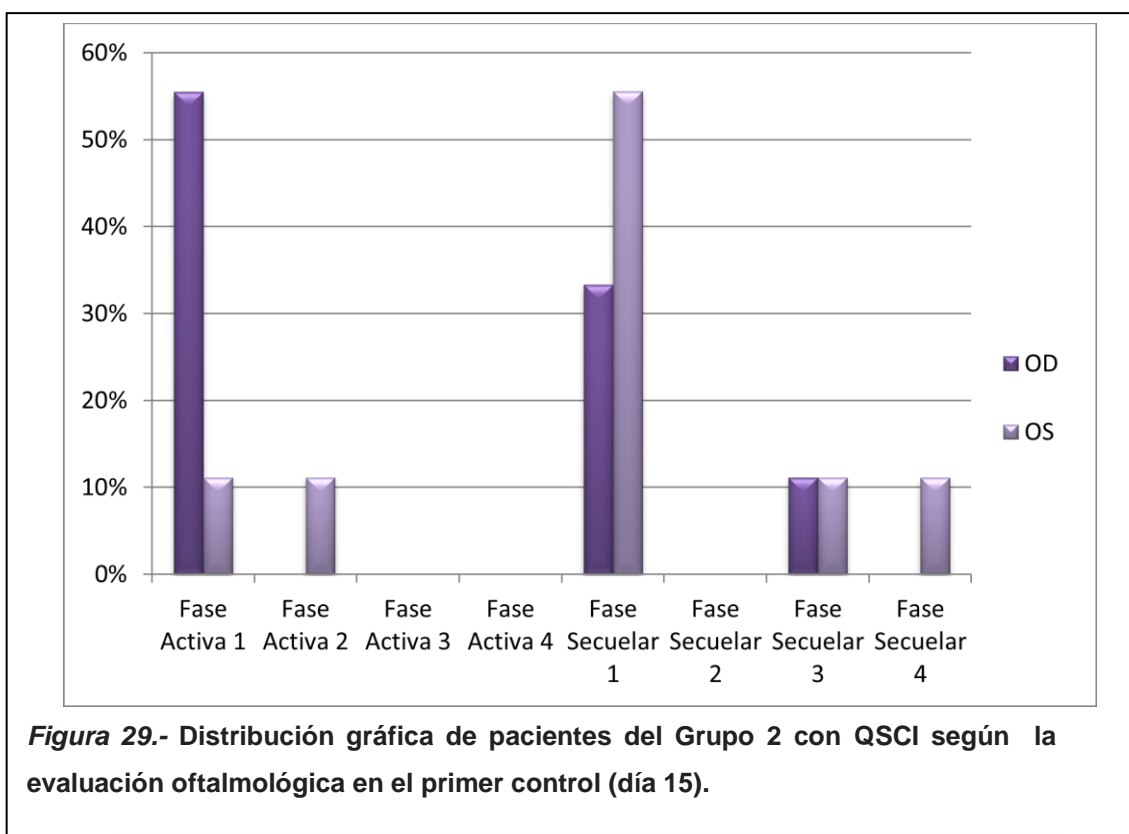
En el segundo control (día 45) un paciente abandonó el estudio por lo cual se realizó el análisis estadístico en base a diecinueve pacientes. Se observó que el 31.6% OU se mantuvieron en una fase activa, mientras que el 68.4% OU se encontraron en fase secuelar, en distintos grados, ver Tabla 10. Se observó que la distribución de las fases, ya sea activa o secuelar tuvieron cambios evidentes al igual que los grados de presentación fueron distintos para cada ojo, como se observa en la Figura 28 y la Tabla 10.

Se mantuvo el tratamiento enviado a casa en base a Ciclosporina A (Cs A) 1% OU y se analizó que pacientes necesitarían una aplicación BID (cada 12 horas) y cuales se mantendrían en una aplicación TID (cada 8 horas) del colirio en cada ojo. Se evaluó la necesidad de colocar una tercera aplicación subconjuntival de Acetonida de Triamcinolona.



El tercer control (día 75), sólo se examinaron nueve pacientes de los diecinueve pacientes que se mantuvieron en el grupo 2, de los cuales el 55.6% OD y 22.2% OS se encontraron en una fase activa en diferentes grados, mientras que el 44.4% OD y 77.8% OS se encontraron en una fase secuelar en diferentes grados, ver Tabla 10. En los nueve pacientes que asistieron al tercer control, se observó que la distribución de las fases, ya sea activa o secuelar tuvieron una presentación en grados menores pero algunos pacientes se mantuvieron en grados altos de las diferentes fases (ver Figura 29 y la Tabla 10).

Se mantuvo el tratamiento enviado a casa en base a Ciclosporina A (Cs A) 1% OU y se analizó que pacientes continuarían con una aplicación BID (cada 12 horas) y que pacientes retomarían la aplicación TID (cada 8 horas) del colirio en cada ojo y evaluar la necesidad de colocar una cuarta aplicación subconjuntival de Acetonida de Triamcinolona.



El estudio realizado por Ayats (2004, pp. 127 – 132), afirma que la monoterapia en base a Ciclosporina A es 33.7% eficaz en la remisión de los signos de la QSCI, mientras que la terapia secuencial en base a corticoides (Acetonida de Triamcinolona al 4% y dexametasona al 0.1%) sumado Ciclosporina A al 2% resultó ser 73.9% eficaz en la remisión global de los signos más relevantes de la QSCI. Lo que indica que el uso de corticoides tópicos y subconjuntivales sumados a una terapia inmunomoduladora tiene mejores efectos sobre el manejo de la QSCI.

**Tabla 10.-Resultados del tratamiento de rutina en base a la vascularización (Fase Activa) y pigmentación (Fase Secular).**

Grado de Afección		Día 0		Día 15		Día 45		Día 75		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Fase Activa	OD	A1	8	40	8	40	4	21.1	5	55.5
		A2	4	20	3	15	2	10.5	-	-
		A3	6	30	-	-	-	-	-	-
		A4	2	10	-	-	-	-	-	-
	<b>Total OD</b>		<b>20</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>55</b>	<b>6</b>	<b>31.6</b>	<b>5</b>	<b>55.5</b>
	OS	A1	5	25	5	25	3	15.8	1	11.1
		A2	5	25	7	35	3	15.8	1	11.1
		A3	4	20	1	5	-	-	-	-
		A4	6	30	-	-	-	-	-	-
	<b>Total OS</b>		<b>20</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>65</b>	<b>6</b>	<b>31.6</b>	<b>2</b>	<b>22.2</b>
Fase Secular	OD	S1	-	-	6	30	10	52.6	3	33.3
		S2	-	-	2	10	3	15.8	-	-
		S3	-	-	1	5	-	-	1	11.1
		S4	-	-	-	-	-	-	-	-
	<b>Total OD</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>45</b>	<b>13</b>	<b>68,4</b>	<b>4</b>	<b>44.4</b>
	OS	S1	-	-	5	25	12	63.2	5	55.5
		S2	-	-	2	10	1	5.3	-	-
		S3	-	-	0	-	-	-	1	11.1
		S4	-	-	0	-	-	-	1	11.1
	<b>Total OS</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>35</b>	<b>13</b>	<b>68.4</b>	<b>7</b>	<b>77.8</b>

#### 4.4.3 REQUERIMIENTOS DE ACETONIDA DE TRIAMCINOLONA

Como se menciona en el Capítulo III, la aplicación subconjuntival de la Acetonida de Triamcinolona es de uso obligatorio en el día 0 y el día 15. La aplicación subconjuntival de la inyección en los otros controles será sólo de uso exclusivo para pacientes que se consideren en base a la vascularización del ojo. En la Tabla 11 se puede evidenciar que el 70% de los pacientes del grupo 1, necesitaron una tercera aplicación de la inyección subconjuntival de Acetonida de Triamcinolona, mientras que el 52.6% de pacientes del grupo 2, necesitó una tercera inyección subconjuntival.

Pese a que no todos los pacientes cumplieron con el tercer control, se observó que 3 de 8 pacientes (37.5%) requirieron de una cuarta aplicación de Acetonida de Triamcinolona para el grupo 1, mientras que 7 de 9 pacientes (77.8%) pertenecientes al grupo 2 necesitaron de la cuarta aplicación de la inyección.

**Tabla 11.- Requerimiento de Acetonida de Triamcinolona en el tratamiento de pacientes con QSCI aplicado en el grupo 1 y 2.**

	Día 0		Día 15		Día 45		Día 75	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Grupo 1	20/20	100	20/20	100	14/20	70	3/8	37.5
Grupo 2	20/20	100	20/20	100	10/19	52.6	7/9	77.8

Al analizar los resultados de la utilización de la corticoterapia con Acetonida de Triamcinolona durante los controles de los días 45 y 75, se determinó que existe una diferencia altamente significativa entre los dos grupos de pacientes ( $\text{Chi}^2 = 27,69 > 10,83$ ), es decir que los pacientes del grupo 1 necesitaron menor tiempo de uso del fármaco.

#### 4.5 ANÁLISIS COSTO – BENEFICIO ENTRE AMBOS TRATAMIENTOS

Al finalizar el estudio se realizó un análisis del tiempo de duración de cada fármaco. Se comprobó que el colirio de Ciclosporina A (Cs A) 1% contiene 120 gotas, y que tiene una duración aproximada de 20 días en pacientes a los que se le implementó el tratamiento de rutina con una aplicación de 1 gota/TID/OU, con un costo de USD\$ 20 por colirio; mientras que el ungüento de Tacrolimus (Tacroz®) 0.03% tuvo una duración de 20 días con una aplicación de 4mm que representan un peso de 0.08 gramos TID/OU con un costo de \$7.58 para un tubo de 10 gramos.



## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1 CONCLUSIONES**

- Mediante el presente estudio se pudo comprobar que el Tacrolimus (Tacroz ®) 0.03% tiene un mejor efecto en el tratamiento de la Queratoconjuntivitis Superficial Crónica Inmunomediada (QSCI), en comparación al uso de la Ciclosporina A 1%.
- No se registraron efectos secundarios a corto plazo por el uso de Tacrolimus (Tacroz ®) 0.03%, ni tampoco efectos inmediatos a la aplicación del medicamento, como ardor, picazón o molestias en los pacientes.
- El examen oftalmológico completo basado en la utilización de equipos oftalmológicos, es una herramienta útil para el diagnóstico de esta patología y para evaluar la disminución de los signos clínicos de la enfermedad.
- En este estudio se determinó un mayor número de pacientes machos en relación a hembras diagnosticados con queratoconjuntivitis superficial crónica inmunomediada.
- El uso de Tacrolimus (Tacroz ®) 0.03% en ungüento para el tratamiento de la queratoconjuntivitis superficial crónica inmunomediada es más económico que la utilización de la Ciclosporina A al 1% en gotas; sin embargo, la forma de aplicación resulta ser más difícil en pacientes que presenten agresividad.
- Existe una diferencia altamente significativa entre los pacientes del Grupo 1 que necesitaron menor cantidad de aplicaciones de Acetonida de Triamcinolona versus el Grupo 2.

## 5.2 RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar un estudio de seguimiento a largo plazo a los pacientes sometidos al uso de Tacrolimus (Tacroz ®) 0.03%, para descartar posibles consecuentes del uso de este medicamento.
- Se sugiere utilizar Tacrolimus (Tacroz ®) 0.03% como terapia inicial debido a su importante efecto en la eliminación de signos clínicos, sin embargo, se recomienda mantener a los pacientes bajo tratamiento utilizando la Ciclosporina A al 1% en gotas cuando los signos han sido controlados, debido a que no existen estudios a largo plazo en caninos sobre el uso de Tacrolimus (Tacroz ®) 0.03% en oftalmología.
- Se recomienda la esterilización de pacientes caninos machos y hembras diagnosticados con queratoconjuntivitis superficial crónica inmunomediada, debido a que esta patología es de carácter hereditario.
- Debido a que uno de los factores más importantes en el desencadenamiento de la queratoconjuntivitis superficial crónica inmunomediada es la exposición a rayos UV, se recomienda evitar exponer a los pacientes en las horas de mayor radiación solar.
- Las evaluaciones oftalmológicas en pacientes con queratoconjuntivitis superficial crónica inmunomediada, deben ser realizadas cada 6 meses.

## REFERENCIAS

- American Academy of Ophthalmology. (2012). *Enfermedades de superficie ocular y córnea*. Barcelona, España: ELSEVIER.
- Ayats, A. (2004). La asociación lógica: corticoterapia y ciclosporina A, una alternativa eficaz en el tratamiento de la queratitis superficial crónica inmunomediada. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid - Facultad de Veterinaria (Departamento de Medicina y Cirugía Animal).
- Becker, E. (1987). The formylpeptide receptor of the neutrophil. A search and conserve operation. *Am. J. Pathol.*, 129: 16.
- Cattaneo, G., Halabí, M., & Flores, E. (2011). Mirada clara, limpia, transparente y cristalina. *Oftalmología Veterinaria - Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias*, 24.
- Chavkin, M., Roberts, S., Salman, M., Severin, G., & Scholten, N. (1994). Risk factors for development of chronic superficial keratitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.*, 204(10).
- Cortez, D. (2012). Análisis Estadístico de la Presencia de Queratitis Superficial Crónica en Caninos del Distrito Metropolitano de Quito. Quito - Ecuador: Universidad Central del Ecuador - Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.
- Delgado, L., Linares, S., & Laus, J. (2010). Defecto espontáneo crónico del epitelio corneal en caninos: patofisiología y terapéutica. *vetzootec*.
- Dubielzieg, R., Ketring, K., McLellan, G., & Albert, D. (2013). *Veterinary Ocular Pathology (A Comparative Review)*. London, United Kingdom: ELSEVIER Saunders.
- García, G., & Martínez, C. (2005). *Diplomado a Distancia en Medicina, Cirugía y Zootecnia en Perros y Gatos - Módulo 5: Oftalmología y Neurología*. México D.F. Universidad Nacional Autónoma de México.

- Gelatt, K. (2003). Capítulo 7: Enfermedades y cirugía de la córnea y esclerótica en el perro. En K. Gelatt, *Fundamentos de Oftalmología Veterinaria*. Barcelona, España: MASSON S.A.
- Gilger, B. (2008). *Inmunología oftálmica y enfermedad inmunomediada - Medicina de Pequeños Animales*. Carolina del Norte - USA: ELSEVIER - MASSON.
- Gough, A., & Thomas, A. (2010). *Breed Predispositions to Disease in Dogs and Cats*. Estados Unidos: Blackwell Publishing.
- Holliday. (2013). *Holliday Scott S.A.* Obtenido de <http://www.holliday-scott.com/es/professional/productos/atriben-triamcinolona-brasil>
- Ledbetter, E., & Gilger, B. (2013). Chapter 18: Diseases and Surgery of the Canine Cornea and Sclera. En K. Gelatt, B. Gilger, & T. Kern, *Veterinary Ophthalmology*. Iowa - USA: Wiley-Blackwell.
- Maggs, D. (2008). Chapter 10: Cornea and Sclera. En D. Slatter, *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. St. Louis, Missouri, USA: SAUNDERS - ELSEVIER.
- Maggs, D., Miller, P., & Ofri, R. (2009). *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. Barcelona, España: ELSEVIER.
- Martin, C. (2012). Chapter 10: Cornea and Sclera. En C. Martin, P. Carmichael, K. Vygantas, & D. Whitley, *Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine*. London - UK: Manson Publishing Ltd.
- Martín, J. (2007). En *Atlas de la Oftalmología Clínica del Perro y del Gato*. Zaragoza, España: SERVET.
- Murphy, C., Samuelson, D., & Pollock, R. (2013). Chapter 21: The Eye. En H. Evans, & A. de Lahunta, *Miller's Anatomy Of The Dog*. St. Louis Missouri, USA: ELSEVIER.

- Nell, B., Walde, I., Billich, A., Vit, P., & Maingassner, J. (2005). The effect of topical pimecrolimus on keratoconjunctivitis sicca and chronic superficial keratitis in dogs: results from an exploratory study. *American College of Veterinary Ophthalmologists*, 8.
- Njaa, B., & Wilcock, B. (2012). Chapter 20: The Ear and Eye. En J. Zachary, & M. McGavin, *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. St. Louis, Missouri, USA: ELSEVIER - MOSBY.
- Peña, M., & Leiva, M. (2012). Claves clínicas para el diagnóstico y tratamiento de la úlceras corneales en el perro. *AVEPA*.
- Petersen-Jones, S., & Crispin, S. (2012). *Manual de oftalmología en pequeños animales*. España: Lexus.
- Plumb, D. (2008). En D. Plumb, *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. Stockholm, Wisconsin: Blackwell Publishing Professional.
- Ridders, S., Holland, G., Drayton, G., Michel, F., Torres, M., & Takhashi, S. (March de 2003). Topical Tacrolimus Treatment of Atopic Eyelid Disease. *American Journal of Ophthalmology*.
- Schuurman, H. (2011). Chapter 12: Immunosuppressives in transplant rejection. En F. Nijkamp, & M. Parnham, *Principles of Immunopharmacology*. Berlín - Alemania: Springer Basel AG.
- Turner, S. (2010). 29: Queratitis Superficial Crónica. En S. Turner, *Soluciones Saunders en la Práctica Veterinaria - Oftalmología en Pequeños Animales*. Barcelona, España: ELSEVIER.
- Überreiter, O. (1956). Die Mikroskopie am lebenden Tierauge. *Wien Tierärztl. Monatsschr*, 43.
- Veenendaal, H. (1928). Keratitis superficialis (keratitis pannosa et pigmentosa). *Bij den Hond. Tijdschr. Diergeneesk*, 55.

# **ANEXOS**

**ANEXO1**

**FICHA OFTALMOLÓGICA: PÁGINA 1**



Av. Eloy Alfaro N51-50 y Los Álamos Quito Ecuador  
 2812-612 \* 0984 444 924  
 dogtorscat@gmail.com

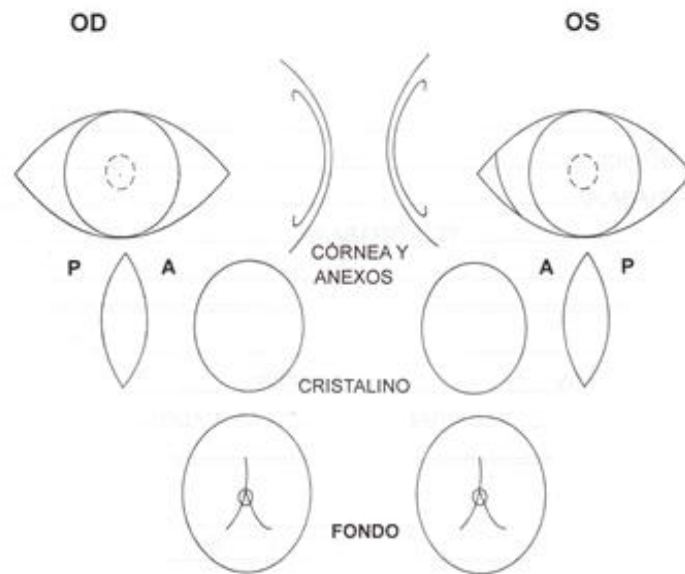
PROPIETARIO \_\_\_\_\_ HCN° \_\_\_\_\_  
 DIRECCION DOMICILIO \_\_\_\_\_  
 DIRECCION TRABAJO \_\_\_\_\_  
 TELF. CASA \_\_\_\_\_ TELF. TRABAJO \_\_\_\_\_ CEL. \_\_\_\_\_  
 EMAIL \_\_\_\_\_

---

PACIENTE \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_ COLOR \_\_\_\_\_  
 FECHA DE NACIMIENTO \_\_\_\_\_ ESPECIE \_\_\_\_\_ RAZA \_\_\_\_\_  
 TATUAJE \_\_\_\_\_ PEDIGREE \_\_\_\_\_ CASTRADO \_\_\_\_\_ CHIP \_\_\_\_\_

	OD	OU	OS
T. SCHIRMER			
REFLEJO DE AMENAZA (con luz)			
REFLEJO DE AMENAZA (en penumbra)			
DEAMBULACION (con luz)			
DEAMBULACION (en penumbra)			
TAMAÑO PUPILAR (con luz)			
TAMAÑO PUPILAR (en penumbra)			
PRESIÓN INTRAOCULAR (PIO)			
REFLEJO FUNDICO			
REFLEJOS FOTOMOTORES PUPILARES	Directo:		Directo:
	Consensual:		Consensual:
REFLEJO DE DESLUMBRAMIENTO			
REFLEJO CORNEAL			
REFLEJO PALPEBRAL			
REFLEJO TRIGEMINO / ABDUCENS			
DAZZLE			
SWINGING			

FICHA OFTALMOLÓGICA: PÁGINA 2



ANAMNESIS:

---

---

---

---

---

TRATAMIENTO:

---

---

---

---

---

---

---

---











































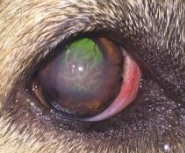















## ANEXO 6. EVIDENCIA FOTOGRÁFICA – GRUPO 1









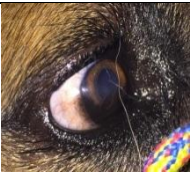

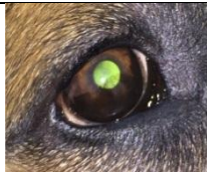










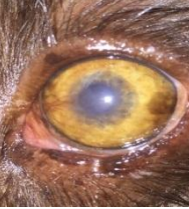


Código Paciente	Día 0		Día 15		Día 45	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS
T1	 FA2	 FA2	 FS1	 FS1	 FS1	 FS1
T2	 FA1	 FA2	 FS1	 FS1	 FS1	 FS1
T3	 FA3	 FA1	 FA1	 FS1	 FS1	 FS1
T4	 FA3	 FA1	 FA1	 FA1	 FA1	 FA1

	FA4	FA4	FS4	FS4	FS3	FS3
T5	 FA3	 FA3	 FA2	 FA2	 FA2	 FA2
T6	 FA2	 FA2	 FA1	 FA1	 FS1	 FS1
T7	 FA1	 FA1	 FA1	 FA1	 FS1	 FS1
T8	 FA4	 FA4	 FA3	 FA4	 FA2	 FS4

















<p><b>T9</b></p>	 <p>FA4</p>	 <p>FA4</p>	 <p>FA1</p>	 <p>FA1</p>	 <p>FA1</p>	 <p>FA1</p>
<p><b>T10</b></p>	 <p>FA4</p>	 <p>FA4</p>	 <p>FA1</p>	 <p>FA1</p>	 <p>FS1</p>	 <p>FS1</p>
<p><b>T11</b></p>	 <p>FA1</p>	 <p>Normal</p>	 <p>FA1</p>	 <p>Normal</p>	 <p>FA1</p>	 <p>Normal</p>
<p><b>T12</b></p>	 <p>FA2</p>	 <p>FA1</p>	 <p>FA1</p>	 <p>FS1</p>	 <p>FS1</p>	 <p>FS1</p>

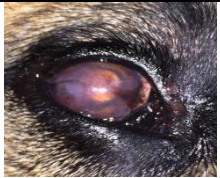
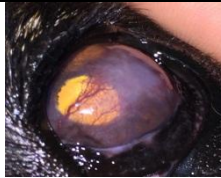
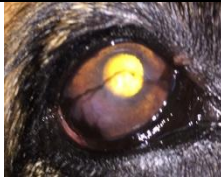
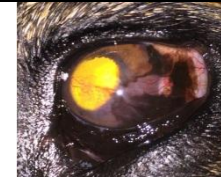

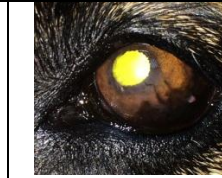

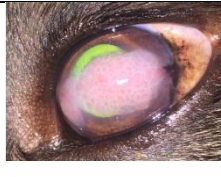
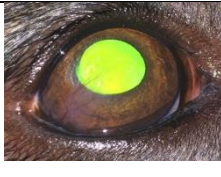

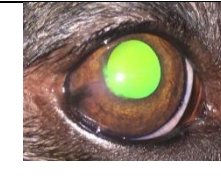
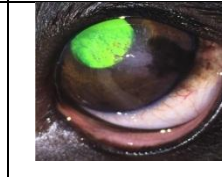
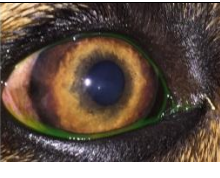
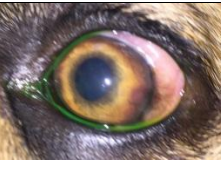
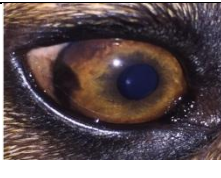
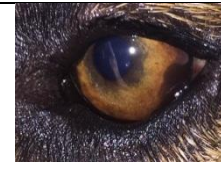
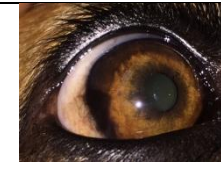
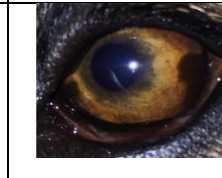

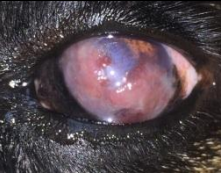
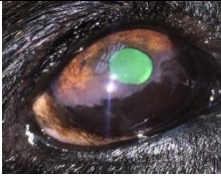
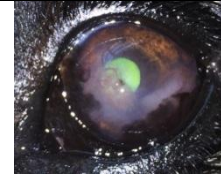

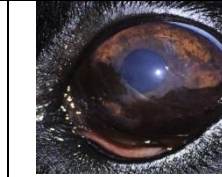
<p><b>T13</b></p>	 <p>FA1</p>	 <p>FA3</p>	 <p>FA2</p>	 <p>FA1</p>	 <p>FS1</p>	 <p>FS1</p>
<p><b>T14</b></p>	 <p>FA1</p>	 <p>FA3</p>	 <p>FS1</p>	 <p>FA2</p>	 <p>FS1</p>	 <p>FS1</p>
<p><b>T15</b></p>	 <p>FA3</p>	 <p>FA3</p>	 <p>FA1</p>	 <p>FA2</p>	 <p>FA1</p>	 <p>FA1</p>
<p><b>T16</b></p>	 <p>FA1</p>	 <p>FA1</p>	 <p>FS1</p>	 <p>FS1</p>	 <p>FS1</p>	 <p>FS1</p>



















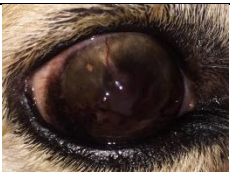
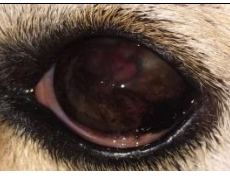
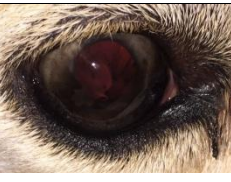

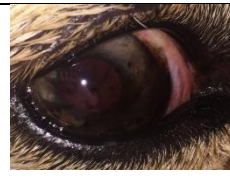
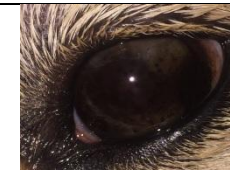


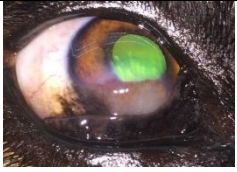











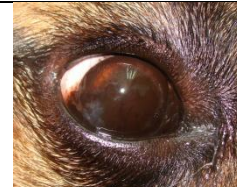
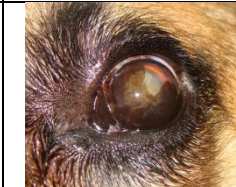
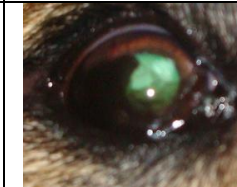
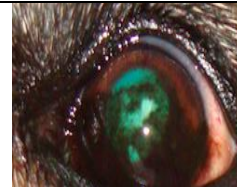






T17	 FA3	 FA3	 FA3	 FA2	 FS2	 FA2
T18	 FA3	 FA2	 FS1	 FS1	 FS1	 FS1
T19	 FA3	 FA3	 FA3	 FA3	 FS2	 FS2
T20	 FA1	 FA2	 FS1	 FA1	 FS1	 FS1




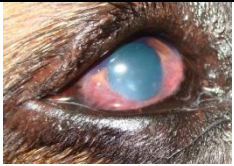

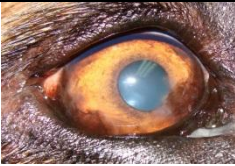



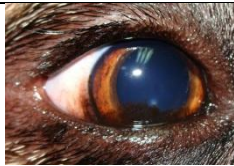



**ANEXO 7. EVIDENCIA FOTOGRÁFICA – GRUPO 2**

Código Paciente	Día 0		Día 15		Día 45	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS
<b>C1</b>	No se pudo obtener evidencia fotográfica de la paciente por dificultad de manejo (muy agresiva)					
<b>C2</b>	 FA2	 FA4	 FA2	 FA1	 FS1	 FS1
<b>C3</b>	 FA2	 FA1	 FS1	 FS1	 FA1	 FA1
<b>C4</b>	 FA1	 FA2	 FS1	 FS1	El paciente no regresó al control del día 45.	

C5	 FA3	 FA2	 FA1	 FA1	 FS1	 FA1
C6	 FA1	 FA2	 FA1	 FA1	 FA1	 FA1
C7	 FA1	 FA1	 FS1	 FS1	 FS1	 FS1
C8	 FA2	 FA3	 FA2	 FA2	 FS1	 FS1

C9	 <p data-bbox="465 443 515 466">FA3</p>	 <p data-bbox="741 443 790 466">FA4</p>	 <p data-bbox="1016 443 1066 466">FS2</p>	 <p data-bbox="1292 443 1341 466">FA3</p>	 <p data-bbox="1568 443 1617 466">FS2</p>	 <p data-bbox="1843 443 1892 466">FA2</p>
C10	 <p data-bbox="465 710 515 732">FA1</p>	 <p data-bbox="741 710 790 732">FA1</p>	 <p data-bbox="1016 710 1066 732">FA1</p>	 <p data-bbox="1292 710 1341 732">FA1</p>	 <p data-bbox="1568 710 1617 732">FS1</p>	 <p data-bbox="1843 710 1892 732">FS1</p>
C11	 <p data-bbox="465 976 515 999">FA3</p>	 <p data-bbox="741 976 790 999">FA3</p>	 <p data-bbox="1016 976 1066 999">FA2</p>	 <p data-bbox="1292 976 1341 999">FA2</p>	 <p data-bbox="1568 976 1617 999">FA2</p>	 <p data-bbox="1843 976 1892 999">FA2</p>
C12	 <p data-bbox="465 1243 515 1265">FA3</p>	 <p data-bbox="741 1243 790 1265">FA3</p>	 <p data-bbox="1016 1243 1066 1265">FA2</p>	 <p data-bbox="1292 1243 1341 1265">FA2</p>	 <p data-bbox="1568 1243 1617 1265">FS1</p>	 <p data-bbox="1843 1243 1892 1265">FS1</p>

<p><b>C13</b></p>	 <p>FA1</p>	 <p>FA1</p>	 <p>FA1</p>	 <p>FA1</p>	<p>Foto no disponible (Paciente Agresivo)</p>	
<p><b>C14</b></p>	 <p>FA1</p>	 <p>FA2</p>	 <p>FA1</p>	 <p>FA2</p>	 <p>FS1</p>	 <p>FS1</p>
<p><b>C15</b></p>	 <p>FA3</p>	 <p>FA4</p>	 <p>FS3</p>	 <p>FS3</p>	 <p>FS2</p>	 <p>FS2</p>
<p><b>C16</b></p>	 <p>FA4</p>	 <p>FA4</p>	 <p>FA1</p>	 <p>FA2</p>	 <p>FA2</p>	 <p>FS1</p>

C17	 <p data-bbox="465 424 506 448">FA1</p>	 <p data-bbox="739 424 779 448">FA2</p>	 <p data-bbox="1016 424 1057 448">FA1</p>	 <p data-bbox="1299 424 1339 448">FA2</p>	 <p data-bbox="1572 424 1612 448">FA1</p>	 <p data-bbox="1854 424 1895 448">FA2</p>
C18	 <p data-bbox="465 675 506 699">FA1</p>	 <p data-bbox="739 675 779 699">FA1</p>	 <p data-bbox="1016 675 1057 699">FA1</p>	 <p data-bbox="1299 675 1339 699">FA2</p>	 <p data-bbox="1572 675 1612 699">FS1</p>	 <p data-bbox="1854 675 1895 699">FS1</p>
T19	 <p data-bbox="465 925 506 949">FA2</p>	 <p data-bbox="739 925 779 949">FA2</p>	 <p data-bbox="1016 925 1057 949">FS1</p>	 <p data-bbox="1299 925 1339 949">FS2</p>	 <p data-bbox="1572 925 1612 949">FS1</p>	 <p data-bbox="1854 925 1895 949">FS1</p>
T20	 <p data-bbox="465 1182 506 1206">FA3</p>	 <p data-bbox="739 1182 779 1206">FA3</p>	 <p data-bbox="1016 1182 1057 1206">FS2</p>	 <p data-bbox="1299 1182 1339 1206">FS2</p>	 <p data-bbox="1572 1182 1612 1206">FS2</p>	 <p data-bbox="1854 1182 1895 1206">FS1</p>